

**Beurteilung der linksventrikulären diastolischen Myokardfunktion
bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Lea Maria Winter
aus Olpe
2014

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv. Doz. Dr. med. Christoph Hammerstingl
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Johannes Breuer

Tag der Mündlichen Prüfung: 21.10.2014

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II für Innere Medizin
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	8
1.1 Definition und Klassifikation des Akuten Koronarsyndroms	8
1.2 Aktuelle Leitlinien	8
1.2.1 Diagnostik	8
1.2.2 Therapie	9
1.3 Pathophysiologie der myokardialen Ischämie	11
1.4 Die myokardiale Deformationsanalyse	13
1.4.1 Der Diastolische Index	15
2. Material und Methoden	18
2.1 Patientenkollektiv	18
2.2 Studienprotokoll	19
2.3 Geräte, Hardware, Software	21
2.4 Methoden	22
2.4.1 Koronarangiographische Untersuchung	22
2.4.2 Echokardiographische Untersuchung	25
2.4.3 Die Diastolische Funktionsanalyse	26
2.5 Statistische Auswertung	28
3. Ergebnisse	29
3.1 Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs	29
3.2 Koronarangiographische Befunde	31
3.2.1 Therapie: Interventionelle Koronarangiographie	33
3.3 Echokardiographische Befunde	35
3.4 Ergebnisse der Deformationsanalyse	37
3.4.1 Peak Strain	37
3.4.2 Strain-Imaging Diastolic Index	40
3.4.3 Vergleich: SI-DI und katheterangiographische Befunde	42
3.4.4 Vergleich: SI-DI und 2D-Echokardiographie	43
3.4.5 Reproduzierbarkeit	43
4. Diskussion	45
4.1 2D-Speckle Tracking in der Diagnostik des ACS	45

4.2	Ergebnisse der Studie im wissenschaftlichen Kontext	46
4.3	Diskussion der Methodik	47
4.3.1	Bildgewinnung mittels 2D-Sepeckle Tracking und damit verbundene Limitationen	47
4.3.2	Methodische Einschränkungen	49
4.4	Limitationen	51
5.	Zusammenfassung	53
6.	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	55
7.	Literaturverzeichnis	57
8.	Danksagung	65
9.	Lebenslauf	66

Abkürzungsverzeichnis

1-G-KHK	Koronare Eingefäßerkrankung
2CV	2-Chamber View (Zweikammerblick)
2D	Zweidimensional
2-G-KHK	Koronare Zweigefäßerkrankung
3CV	3-Chamber View (Dreikammerblick)
3-G-KHK	Koronare Dreigefäßerkrankung
4CV	4-Chamber View (Vierkammerblick)
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass (Aortokoronarer Venenbypass)
ACEI	Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor (Angiotensin-Converting-Enzym Hemmer)
ACS	Acute Coronary Syndrome (Akutes Koronarsyndrom)
AHA	American Heart Association
AI	Aortenklappeninsuffizienz
ARB	Angiotensin Rezeptor Blocker
ASE	American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
ATPase	Adenosintriphosphatase
B-Mode	Brightness-Mode
BMS	Bare Metal Stent (Unbeschichteter Metallstent)
CeMRI	Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (Kontrastunterstützte Magnetresonanztomographie)
CHADS ₂	Risikoscore zur Abschätzung des jährlichen Schlaganfallrisikos
CK	Creatinkinase (Kreatinkinase)
CKMB	Creatine Kinase Myocardial Band (Kreatinkinase vom Myokardtyp)
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung)
CTO	Chronic Total Occlusion (Chronischer Koronararterienverschluss)
CVRF	Cardiovascular Risk Factors (Kardiovaskuläre Risikofaktoren)

CW-Doppler	Continuous-Wave-Doppler
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
eCRF	Electronic Case Report File (Elektronisches Krankenblatt)
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
DES	Drug Eluting Stent (Medikamente freisetzender Stent)
HS	Hauptstammstenose
ISR	In-Stent Restenosis (Instentstenose)
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAD	Left Artery Descending (Ramus Interventricularis Anterior)
LE	Lungenembolie
LVVd	Enddiastolisches linksventrikuläres Volumen
LVVs	Endsystolisches linksventrikuläres Volumen
LVEDP	Enddiastolischer linksventrikulärer Druck
MI	Mitralklappeninsuffizienz
M-Mode	Motion-Mode
NPV	Negative Predictive Value (negativer prädiktiver Wert)
NSTEMI	Non-ST Elevation Myocardial Infarction (Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung)
PCI	Percutaneous Coronary Intervention (Perkutane Koronarintervention)
PET	Positronenemissionstomographie
PPV	Positive Predictive Value (positiver prädiktiver Wert)
PW-Doppler	Pulsed-Wave Doppler
RCA	Right Coronary Artery (Arteria Coronaria Dextra)
RCX	Ramus Circumflexus (Ramus Circumflexus Sinister)
ROI	Region of Interest
SI-DI	Strain-Imaging Diastolic Index
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction (Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung)
TDI	Tissue Doppler Imaging (Gewebedoppler)
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TI PAP	Systolischer Pulmonalarteriendruck bei Trikuspidalklappen-

	insuffizienz
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TVT	Tiefe Venenthrombose
T ϵ	Time to Peak Strain
UAP	Unstable Angina Pectoris (Instabile Angina Pectoris)
Z.n.	Zustand nach
ϵ PEAK	Peak Strain

1. Einleitung

1.1 Definition und Klassifikation des Akuten Koronarsyndroms

Das **Akute Koronarsyndrom** (ACS) wird charakterisiert durch das klinische Leitsymptom des Akuten Thoraxschmerz. Typische Symptome sind retrosternaler Schmerz, Angina Pectoris, Brennen oder Unwohlsein mit Ausstrahlung in den linken Arm oder den Unterkiefer. Die Symptomatik ist jedoch sehr uneinheitlich und breit gefächert; so kann das Akute Koronarsyndrom auch in atypischer Art und Weise als epigastrischer Schmerz, gastrale sowie pleuritische Beschwerden oder als zunehmende Dyspnoe in Erscheinung treten (Hamm et al., 2011).

Die Ursache des Akuten Thoraxschmerz und pathophysiologischer Hintergrund des Akuten Koronarsyndroms ist eine akute Ischämie des Myokards. Ausmaß und Dauer der Ischämie sind dabei sowohl von therapeutischer als auch prognostischer Bedeutung (Hamm, 2009).

Anhand von Laborparametern und Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) lassen sich drei Entitäten des ACS unterscheiden, die sich trotz ihres gemeinsamen pathophysiologischen Hintergrundes im Therapieverlauf grundlegend unterscheiden (Hamm, 2009): Der akute Myokardinfarkt mit anhaltender ST-Strecken-Hebung (**STEMI**) geht mit sowohl positiven kardialen Markern als auch anhaltender ST-Strecken-Veränderung im EKG einher. Der Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (**NSTEMI**) weist bei positiven kardialen Labormarkern hingegen keine andauernde ST-Strecken-Hebung im EKG auf. Schließlich ist auch noch die Instabile Angina Pectoris (**UAP**) mit unauffälligen kardialen Laborparametern und unspezifischem EKG aufzuführen.

1.2 Aktuelle Leitlinien

1.2.1 Diagnostik

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), die auf den Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) basieren, soll innerhalb einer Zeitspanne von 10 min nach dem ersten medizinischen Kontakt mit dem Patienten sowohl eine symptomfokussierte klinische Untersuchung als auch eine Anamnese

bezüglich kardialer Risikofaktoren und Vorgeschichte sowie als wichtigster erster diagnostischer Schritt ein EKG durchgeführt werden (Hamm et al., 2011; Steg et al., 2012). Empfohlen wird die Aufzeichnung eines 12-Kanal-EKGs unter Ruhebedingungen.

Eine anhaltende ST-Strecken-Hebung von $\geq 0,2$ mV in zwei benachbarten Ableitungen der Brustwandableitungen bzw. $\geq 0,21$ mV in zusammenhängenden Extremitätenableitungen gilt als Beweis für einen **STEMI** und erfordert die sofortige therapeutische Intervention: Innerhalb von weniger als 120 min sollte die zugrunde liegende Koronarokklusion im Herzkatheter durch primäre Ballonangioplastie (PCI) oder Fibrinolyse behoben werden, da der Zelltod der Kardiomyozyten schon nach 2 - 4 h einsetzt (Steg et al., 2012).

Liegen in mehr als zwei benachbarten Ableitungen des EKG persistierende oder dynamische ST-Strecken-Senkungen von $\geq 0,5$ mV, Anomalitäten der T-Welle oder aber lediglich unspezifische Veränderungen vor, besteht der Verdacht auf einen **NSTEMI**. Hier dienen die idealerweise bereits zum Zeitpunkt der Patientenaufnahme abgenommenen laborchemischen Parameter der Abgrenzung gegenüber einer Instabilen Angina Pectoris: Binnen 60 min sollten die in der Herzinfarkt Diagnostik essentiellen Laborwerte für kardiales Troponin T und I sowie die Kreatinkinase vom Myokardtyp (CKMB) vorliegen. Die kardialen Troponine T und I dienen als hochspezifische und sensible Marker für eine Myokardschädigung und lassen sich bereits 3 - 4 h nach dem Ereignis im Serum nachweisen. Im Falle eines NSTEMI sind sie ca. 48 - 72 h erhöht; im Falle eines STEMI sogar bis zu zwei Wochen lang (Hamm et al., 2011).

1.2.2 Therapie

Im Falle eines NSTEMI empfehlen die aktuellen Leitlinien initial die konservative Behandlung mit antiischämischen Substanzen (β -Blocker, Nitrate, Kalziumantagonisten), Thrombozytenfunktionshemmern (ASS, Clopidogrel) und Antikoagulanzen (Heparin) (Hamm et al., 2011). Anschließend besitzt die **Koronarangiographie** - als Goldstandard in der Therapie des Myokardinfarkts - einen festen Platz in der Therapiestrategie: In Abhängigkeit vom Schweregrad und nach Abschätzung des individuellen Risikoprofils wird eine dringliche invasive Diagnostik binnen 120 min, eine früh invasive Diagnostik in weniger als 24 h oder aber bei

geringem akuten Risiko eine elektive Koronarangiographie innerhalb eines Zeitfensters von 72 h durchgeführt (Hamm et al., 2011). Therapeutische Ziele sind dabei die Verringerung der myokardialen Ischämie, das Verhindern einer Progression zum STEMI oder gar zum plötzlichen Herztod sowie die Verbesserung der Langzeitprognose. Betont werden muss an dieser Stelle, dass nach aktuellen Empfehlungen der DGK nicht mehr jeder Patient routinemäßig einer invasiven Diagnostik zugeführt wird; vielmehr wird beim Vorliegen eines niedrigen Risikoprofils, nicht-signifikanter Koronarläsionen und Abwägung des Risiko-Nutzen-Profiles von einem frühen invasiven Vorgehen abgesehen und in bestimmten Fällen kann sogar eine konservative Therapiestrategie gewählt werden (Achenbach und Hamm, 2012).

Vor der Koronarangiographie sollte bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom stets eine **Echokardiographie** erfolgen. In der Akutsituation dient diese vor allem der Differenzialdiagnostik zum Ausschluss anderer möglicher Ursachen des Akuten Thoraxschmerz wie beispielsweise Aortenstenose oder -dissektion, Kardiomyopathien und Lungenembolie (LE) (Hamm, 2009). In den Händen eines erfahrenen Untersuchers liefert die Echokardiographie zudem bereits erste Hinweise auf die globale und regionale linksventrikuläre Funktion: Im Rahmen einer kardialen Ischämie kann eine Hypo-, Dys- oder Akinesie nachgewiesen werden, da bereits kurz anhaltende Ischämiephasen zu einer nachhaltigen Störung der Myokardkontraktilität und Kinetik führen (Van de Werf et al., 2008). In diesem Zusammenhang gilt die diastolische Myokardfunktion bislang als der sensitivste Marker für ischämische Ereignisse.

Die Koronarangiographie als unbestrittener Goldstandard in der Therapie des Myokardinfarkts ist ein invasives Verfahren und risikobehaftet, zeitaufwändig sowie kostspielig. Daher stellt sich die Frage: Wie lässt sich die Diagnostik des Akuten Koronarsyndroms optimieren, um die der Myokardischämie zugrunde liegende Gefäßokklusion, die **Culprit Lesion**, schnellstmöglich zu identifizieren und Risiken zu minimieren (Van Buuren, 2010; Van de Werf et al., 2008)?

1.3 Pathophysiologie der myokardialen Ischämie

Der Akute Thoraxschmerz ist das Leitsymptom des Akuten Koronarsyndroms. Im zeitlichen Ablauf der myokardialen Ischämie manifestiert sich der Ischämieschmerz jedoch erst als Spätsyndrom und steht am Ende der ischämischen Kaskade (Detry,

1996; Lichtlen, 1996). Eine myokardiale Ischämie wird definiert als der Zustand einer Diskrepanz zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf der Myozyten: Das Sauerstoffangebot über den koronaren Blutfluss reicht nicht mehr aus, um einen aeroben Energiestoffwechsel zu gewährleisten (Detry, 1996).

Die im Rahmen der ischämischen Kaskade ablaufenden Prozesse lassen sich wie folgt beschreiben: Da das Myokard im Zustand des Sauerstoff- und Substratmangels gezwungen ist, seinen Energiebedarf über anaerobe Stoffwechselvorgänge zu decken, wird vermehrt Laktat als Energiesubstrat herangezogen und es kommt zum intrazellulären Anstieg der Laktat- und Wasserstoffionenkonzentration (Hescheler, 2005; Silbernagl und Despopoulos, 2003).

Halten diese lokalen metabolischen Veränderungen an, ziehen sie Funktionsveränderungen des Herzmuskels nach sich. Schon im Zeitrahmen weniger Sekunden und somit als aller Erstes manifestiert sich eine diastolische Funktionsstörung in der Frühdiastole in Form einer verlangsamten ventrikulären Relaxation (Ishii et al., 2009b; Nesto und Kowalchuk, 1987). Die diastolische Muskelrelaxation ist ein aktiver, energieabhängiger Prozess, der durch eine Adenosintriphosphatase (ATPase) katalysiert wird (Petrides et al., 2003; Wijns et al., 1986). Fehlt nun unter anaeroben Bedingungen Adenosintriphosphat (ATP) als Energiesubstrat, resultiert aus der nicht-gelockerten Aktin-Myosin-Interaktion eine myokardiale Tonuserhöhung, die sich in einer verminderten ventrikulären Elastizität manifestiert (Wijns et al., 1986).

Als Nächstes setzen 15 - 20 s nach Ischämiebeginn myokardiale Wandbewegungsstörungen ein als Ausdruck der systolischen Funktionsstörung (Nesto und Kowalchuk, 1987). Diese zeigt sich zunächst in Form einer regionalen Hypokinesie, geht dann rasch in Akinesie oder Dyskinesie über und resultiert je nach Dauer und Ausmaß der Ischämie sogar in einer eingeschränkten ventrikulären Globalfunktion, die mit einer Verminderung der ventrikulären Ejektionsfraktion (EF) bis hin zur kardialen Dekompensation einhergehen kann (Hauser et al., 1985).

Erst jetzt - und damit in der zeitlichen Abfolge deutlich nach dem Auftreten der ventrikulären Funktionsstörung - werden schließlich auch im EKG erste Hinweise auf eine myokardiale Ischämie wie Veränderungen der ST-Strecke und der T-Welle sichtbar (Thygesen et al., 2007). Als Letztes schließt der Akute Thoraxschmerz als Spätsymptom die ischämische Kaskade ab, wobei festzuhalten ist, dass nicht jede myokardiale Ischämie mit einer eindeutigen Schmerzsymptomatik einhergeht; vielmehr bleiben 3 - 5

% der Ischämien als sogenannte stumme Ischämie sogar asymptomatisch und lassen sich oftmals nur im Nachhinein durch Veränderungen im EKG aufdecken (Lichtlen, 1996; Nesto und Kowalchuk, 1987) (Abbildung 1):

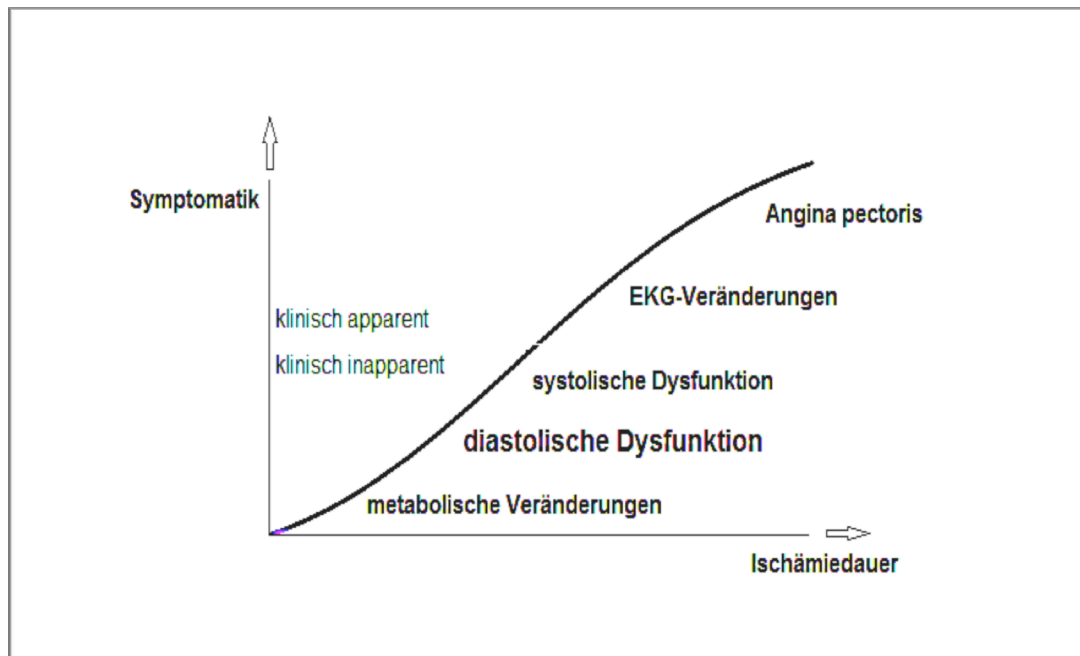


Abb. 1: Die ischämische Kaskade: Die diastolische Funktionsstörung tritt unmittelbar nach ersten metabolischen Veränderungen des ischämischen Myokards und noch vor der systolischen Dysfunktion auf. Erst dann treten mit EKG- und laborchemischen Veränderungen eindeutige klinische Symptome auf (modifiziert nach Nesto und Kowalchuk, 1987).

Der Übergang von der Systole zur Diastole ist charakterisiert als Phase des Herzzyklus mit dem größten Energiebedarf und somit ist diese Phase für einen Substratmangel besonders vulnerabel (Geyer et al., 2010). Da sie der erste sich verändernde Parameter ist, gilt in diesem Kontext die diastolische Dysfunktion als ein sensibles, frühes Zeichen für eine myokardiale Ischämie. Darüber hinaus bietet sie im Vergleich zur systolischen Dysfunktion zudem den Vorteil, dass sie im Vergleich zu dieser länger bestehen und nachweisbar bleibt (Ishii et al., 2009a; Wijns et al., 1986).

Im Gegensatz zu den globalen myokardialen Wandbewegungsveränderungen in der Systole, die sich relativ einfach und unmittelbar durch die konventionelle 2D-Echokardiographie mit guter zeitlicher und räumlicher Auflösung darstellen lassen, ist die mit einer ausbleibenden Relaxation der Herzwand einhergehende diastolische Funktionsstörung nur erschwert zu erfassen (Ishii et al., 2009a; Thygesen et al., 2007). In der kardialen Bildgebung bedient man sich zur Beurteilung der globalen

linksventrikulären diastolischen Funktion klassischerweise der Doppler-Echokardiographie und zieht den Pulsed-Wave Doppler (PW-Doppler) und Gewebedoppler (Tissue Doppler Imaging: TDI) heran (Mereles, 2004). Die Aussagekraft bezüglich der regionalen Funktion bleibt jedoch aufgrund methodenabhängiger Limitationen wie der starken Winkelabhängigkeit der Dopplertechnologie, dem begrenzten räumlichen Auflösungsvermögen und der hohen Anfälligkeit für Artefakte und echokardiographisches Rauschen begrenzt (Geyer et al., 2010; Mor-Avi et al., 2011).

1.4 Die myokardiale Deformationsanalyse

Das **Speckle Tracking** ist ein modernes Verfahren der Echokardiographie, das bestimmte Reflexionsmuster der Myokardtextur (Speckles) erkennt und automatisch während des Herzzyklus verfolgt, da jede Region des Myokards ein individuelles und spezifisches Muster der Myokardtextur besitzt (Støylen, 2011). So kann die Bewegung eines bestimmten Punktes Bild für Bild verfolgt werden und unter Kenntnis der Bildrate eine Bewegung samt zugehöriger Geschwindigkeit errechnet werden (Støylen, 2010). 20 bis 40 solcher Punkte ergeben ein sogenanntes Kernel. Durch benutzerdefinierte Kombination der Kernel und Anwendung eines Tracking-Algorithmus können so Formveränderungen (Deformationen) wie Verkürzung oder Verlängerung der interessierenden Myokardregion (ROI: Region of Interest) und deren Verformungsrate über eine definierte Zeitspanne im Herzzyklus darstellbar gemacht werden. Je nach benutzter Software wird diese Bewegung farbkodiert oder mit Vektorpfeilen dargestellt (Støylen, 2010). Im Gegensatz zum Dopplerverfahren, welches stark winkelabhängig ist, funktioniert das Speckle Tracking achsenunabhängig mehrdimensional und erfasst „grundsätzlich jede Bewegungsrichtung innerhalb einer Bildebene“ (Støylen, 2010). Da sich mit Hilfe der Deformationsanalyse gezielt lokale Verformungen einzelner Myokardregionen darstellen lassen, eröffnet sich so die Möglichkeit zur detaillierten regionalen Funktionsbeurteilung. Neben der selektiven Darstellung der einzelnen Schichten des Myokards von epikardial nach endokardial lassen sich auch verschiedene kardiale Bewegungskomponenten unabhängig von der Richtung des Ultraschallstrahls erfassen (Mor-Avi et al., 2011).

Entsprechend den anatomischen Hauptbewegungsachsen der kardialen Mechanik lassen sich so Aussagen bezüglich regionalen longitudinalen, radialen und zirkumferenziellen Formveränderungen machen (Mor-Avi et al., 2011) (Abbildung 2):

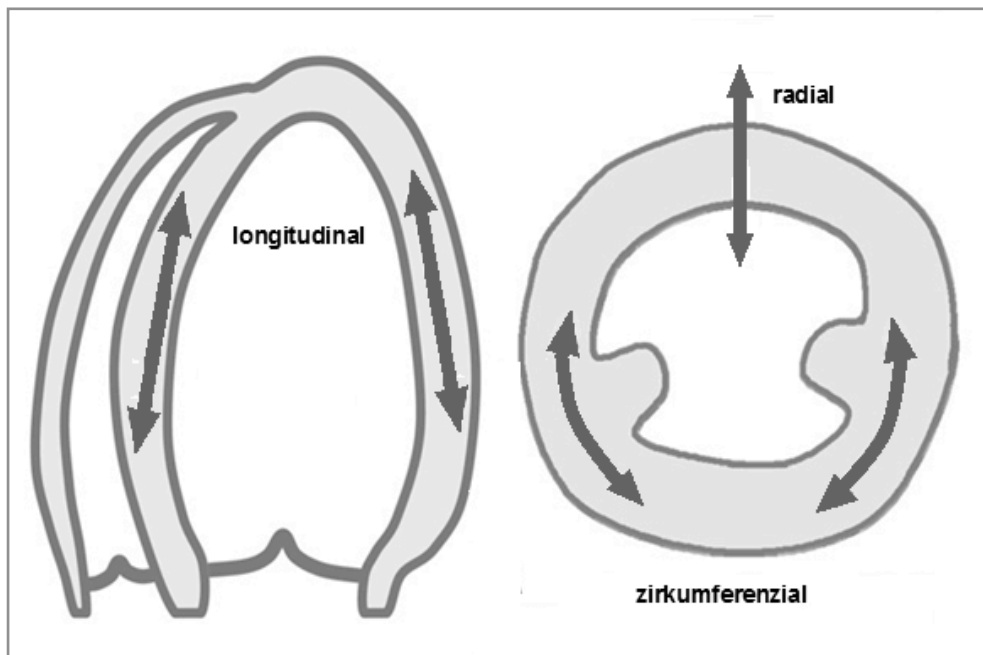


Abb. 2: Die Hauptbewegungsachsen der kardialen Mechanik: Zu unterscheiden sind die longitudinale, die radiale und der zirkumferenzielle Achse (modifiziert nach Mor-Avi et al., 2011).

Durch Anwendung der Deformationsanalyse in der Diastole - der **Diastolischen Funktionsanalyse** - lassen sich die regionalen myokardialen Deformationsvorgänge wie Verkürzung und Verlängerung mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung darstellen und quantifizieren (Ishii et al., 2009a).

Zentrale Parameter der Deformationsanalyse sind der Strain und der Peak Strain: Der **Strain** (ϵ) bezeichnet in der echokardiographischen Bildgebung die prozentuale Längenänderung eines Herzmuskelabschnitts im Vergleich zu dessen Ausgangslänge (Lagrangian Strain), wobei definitionsgemäß negative Werte eine Verkürzung, positive Werte eine Verlängerung beschreiben (Mor-Avi et al., 2011; Støylen, 2011a). Der **Peak Strain** (ϵ_{PEAK}) ist charakterisiert als der höchste ermittelte Strain eines einzelnen Herzzyklus und wird als dimensionsloser Parameter in Prozent angegeben; Time To Peak Strain (T_{ϵ}) beschreibt dabei das Zeitintervall in ms vom Anfang der Q-Welle im zugehörigen EKG bis zum ϵ_{PEAK} im selbigen kardialen Zyklus.

1.4.1 Der Diastolische Index

Das 2D-Speckle Tracking und die Deformationsanalyse ermöglichen eine objektive Analyse der regionalen Myokarddeformation zu einem beliebigen Zeitpunkt des Herzzyklus.

Um die in der frühen Diastole ablaufende, aktive Relaxation des linken Ventrikels zugänglich zu machen, entwickelten Ishii et al. (2009b) den **Strain-Imaging Diastolic Index** (SI-DI) und konnten erfolgreich zeigen, dass sich auf diese Weise die durch eine myokardiale Ischämie induzierte, verzögerte diastolische Relaxation echokardiographisch erfassen und quantifizieren lässt.

Dazu führten Ishii et al. (2009b) bei 30 Patienten mit Stabiler Angina Pectoris eine elektive Koronarintervention durch und induzierten mittels perkutaner Ballonangioplastie eine 61 ± 4 s andauernde gezielte Koronarokklusion. Diese artifizielle Ischämie im Perfusionsterritorium der jeweiligen Koronararterie wurde am Katheterarbeitsplatz echokardiographisch validiert, indem Ergebnisse der ischämischen Myokardsegmente mit Ergebnissen der nicht-ischämischen Segmente verglichen wurden. Dies erfolgte unmittelbar zum Zeitpunkt vor der Expansion des Angioplastieballons sowie 20 s und 50 s nach dessen Aufdehnung. Auf diese Weise konnte demonstriert werden, dass sich die gestörte frühdiastolische linksventrikuläre Funktion im Rahmen einer Ischämie durch die Diastolische Deformationsanalyse sichtbar machen lässt. Durch Vergleich der Werte des Peak Strains und des SI-DI erfolgte eine Evaluation dieser Werte und es wurden für den ϵ_{PEAK} , insbesondere jedoch für den SI-DI signifikant verminderte Werte in den ischämischen Arealen registriert. Zudem konnte in einer Follow-Up Untersuchung nach einem Intervall von 24 h gezeigt werden, dass sich mittels SI-DI die diastolische Dysfunktion nach Beendigung der Ischämie und Reperfusion auch noch durch zu diesem späten Zeitpunkt persistierend verminderte Werte nachweisen ließ.

Zur Ermittlung des **Strain-Imaging Diastolic Index**, durch welchen sich gezielt die myokardialen Bewegungskomponenten der frühen Diastole erfassen lassen, sind zwei Parameter erforderlich: Der endsystolische Strain (A) zum Zeitpunkt des Aortenklappenschlusses - im zeitgleich aufgezeichneten EKG mit dem Ende der T-Welle identifizierbar- und der frühdiastolische Strain (B) nach dem Verstreichen des ersten Drittels der Diastole ($\frac{1}{3}$ Diastole) (vgl. Abbildung 3).

Der SI-DI errechnet sich nach folgender Formel und ist ebenfalls eine Prozentangabe (Formel 1):

$$\text{SI-DI (\%)} = (A - B)/A \times 100$$

Formel 1: Berechnung des Strain-Imaging Diastolic Index (SI-DI) in Prozent mithilfe des endsystolischen (A) und frühdiaistolischen Strains (B).

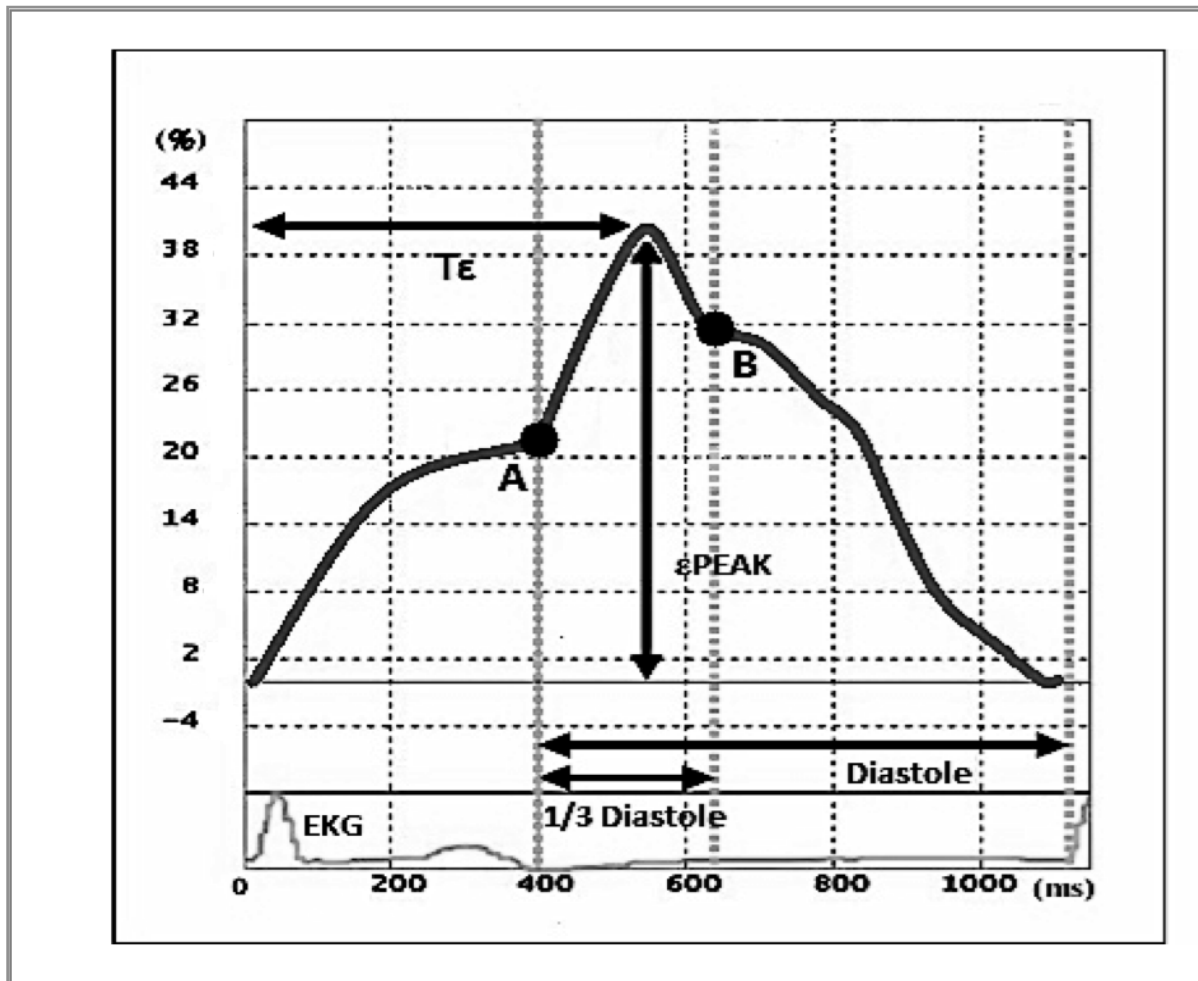


Abb. 3: Darstellung der aus der Strain-Imaging Analyse abgeleiteten Parameter: ϵ_{PEAK} als höchster ermittelter Strain im jeweiligen Herzzyklus und $T\epsilon$ als verstrichene Zeit vom Beginn der Q-Welle im EKG bis ϵ_{PEAK} (modifiziert nach Ishii et al., 2009b). Mithilfe des Strains zum Zeitpunkt am Ende der T-Welle im EKG (A) und dem ersten abgelaufenen Drittel der Diastole ($\frac{1}{3}$ Diastole) (B) lässt sich der Strain-Imaging Diastolic Index (SI-DI) errechnen: $\text{SI-DI (\%)} = (A - B)/A \times 100$.

Die Diastolische Dysfunktion als sensibler Marker für eine myokardiale Ischämie hat ein hohes diagnostisches Potential welches durch myokardiale Deformationsanalyse genutzt werden kann. Der Strain-Imaging Diastolic Index (SI-DI) erwies sich zur Erkennung von ischämischen Arealen bereits in der Vergangenheit als geeignet (Ishii et

al., 2009b). Allerdings wurden die aus der Diastolischen Funktionsanalyse ermittelten Parameter bislang im klinischen Alltag noch nicht validiert. Ungeklärt bleibt bis dato zudem, welche Modalität – radialer oder longitudinaler Strain – in diesem Rahmen idealerweise eingesetzt werden kann, um eine akute Ischämie sicher zu identifizieren.

In der vorliegenden klinischen Studie wurde daher folgenden **Fragestellungen** nachgegangen:

- I. Lässt sich die myokardiale Ischämie im Rahmen eines ACS durch die Diastolische Funktionsanalyse mittels Speckle Tracking sicher diagnostizieren?
- II. Welche Strain-Modalität ist hierfür am besten geeignet?
- III. Welcher der Parameter besitzt für die Identifizierung der regionalen Ischämie den größten Nutzen?

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die prospektive nicht-verblindete Kohortenstudie wurde im Zeitraum von Mai 2009 – August 2009 an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten, die mit Akutem Thoraxschmerz und der Indikation zur Herzkatheteruntersuchung vorstellig wurden und nicht die Kriterien eines STEMI erfüllten (Tabelle 1):

Tab. 1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme.
ACS = Akutes Koronarsyndrom; STEMI = Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung

Einschlusskriterien
Klinisches Bild eines ACS und bevorstehende Koronarangiographie
Erfolgter Ausschluss eines STEMI
Schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie
Ausschlusskriterien
Hämodynamische Instabilität
Maligne Arrhythmie
Gründe, die eine Verzögerung der Revaskularisierung nicht vertretbar machen
Unzureichende echokardiographische Schallbarkeit
Schwangere oder stillende Patientinnen

Alle Patienten gaben nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie sowie zur anonymen Speicherung und der Veröffentlichung der erhobenen Daten.

2.2 Studienprotokoll

Das Patientenkollektiv umfasste Patienten, die stationär unter dem klinischen Bild eines Akuten Koronarsyndroms aufgenommen und nach der Diagnose eines NSTEMI einer frühzeitigen invasiven Diagnostik binnen 24 - 72 h nach Beginn der Symptomatik zugeführt wurden.

Durch Teilnahme an der Studie wurden medikamentöse Therapie, Zeitpunkt und Durchführung der invasiven Diagnostik und der interventionellen Therapie nicht beeinflusst und es kam zu keiner Abweichung von der leitliniengerechten Therapie.

Es erfolgte eine vollständige konventionelle transthorakale echokardiographische Untersuchung (TTE) unmittelbar vor der geplanten Koronarangiographie, sodass es zu keiner relevanten oder die Prognose beeinflussenden zeitlichen Verzögerung in der Diagnostik und Therapie kam. Zeitsynchron zur echokardiographischen Untersuchung wurde stets ein standardisiertes 12-Kanal-Elektrokardiogramm aufgezeichnet. Der Untersucher besaß keinerlei Informationen über die Ergebnisse der Koronarangiographie oder der 2D-Echokardiographie (Abbildung 4):

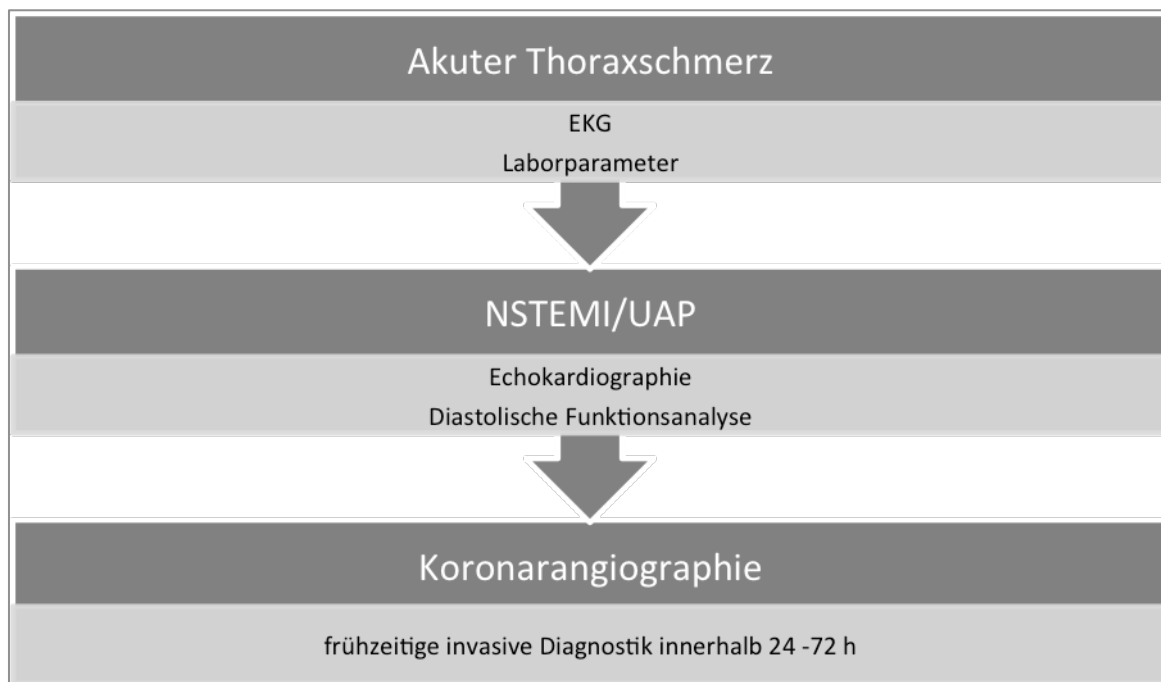


Abb. 4: Flowchart zum Studienprotokoll: Beim klinischen Bild eines ACS erfolgte nach EKG und Bestimmung der laborchemischen Parameter unmittelbar nach Diagnose einer UAP bzw. NSTEMI die im Rahmen der transthorakalen Echokardiographie durchgeführte Diastolische Funktionsanalyse. Gemäß Goldstandard erfolgte ohne Verzögerung binnen 24 - 72 h anschließend die Koronarangiographie.

Neben den spezifischen echokardiographischen Daten wurden auch klinische und demographische Daten zu allgemeiner Anamnese und Medikamenteneinnahme sowie den kardialen und extrakardialen Vorerkrankungen der Studienteilnehmer erfasst. Die Befunde der echokardiographischen bzw. koronarangiographischen Untersuchung und

Ergebnisse weiterer im Verlauf durchgeführter diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen, welche eine alternative Ursache der klinischen Beschwerden bestätigen oder ausschließen konnten, wurden ebenfalls erfasst. Patienten, welche keine akute kritische kardiale Ischämie hatten, profitierten in diesem Zusammenhang von der erfolgten weiterführenden Diagnostik indem es ggf. zum Ausschluss anderer Ursachen der kardialen Symptomatik, zur Differentialdiagnose und ggf. weiteren Therapie kam.

Die Dokumentation der erhobenen Daten erfolgte in Form von Electronic Case Report Files (eCRFs), die pseudonymisiert in einer eigens programmierten Datenbank gespeichert wurden (Filemaker Pro 5.0, FileMaker Inc., Santa Clara, CA, USA) (Abbildung 5):

Inclusion		neu	suche
Einschlussdatum	Geburtsdatum	Interventionsdatum	
ID			
Rhythmus bei Aufnahme			
RR syst	[mmHg]	RR diast	[mmHg]
Medikation			
Klasse Ic	Ca Antagonist	AT1 Blocker	Medikation Kommentar
Klasse III	Digitalis	ACEI	
β Blocker	Statin	Diuretikum	
Kardiale Vorerkrankungen			
AFL	Myokarditis	Lokalisation	
SSS	Klappenersatz		
Extrakardiale Vorerkrankungen			
COPD/ Asthma	Hyperthyreose		
Zn LE			
Kommentar / Ergänzungen			
Labor			
Hb Einschluss [g/dl]	Laktat Einschluss [mmol/l]		
Thrombozyten Einschluss [G/l]	MDRD Einschluss [ml/min]		
HKT Einschluss [%]	NTpro-BNP Einschluss [pg/ml]		
Kreatinin Einschluss [mg/dl]	INR Einschluss		
Kr Cl Einschluss [ml/min]	aPTT Einschluss [s]		
Trop I Einschluss [ng/ml]			
NSE Einschluss [µg/l]			

Echo

Stammblatt

Intervention

Follow up 1

Komplikationen

Abb. 5: Beispielscreenshot der pseudonymisierten Electronic Case Report Files (Filemaker Pro 5.0, FileMaker Inc., Santa Clara, CA, USA).

2.3 Geräte, Hardware, Software

Die transthorakale echokardiographische Untersuchung wurde mit einem hochauflösenden Ultraschallgerät (Vivid 7, General Electric Medical Health, Waukesha, WI, USA; iE 33, Phillips Medical Systems, Koninklijke, Netherlands), ausgestattet mit

einem 2,5 MHz Linearschallkopf, vorgenommen. Das gewonnene Bildmaterial wurde digitalisiert und auf einem echokardiographischen Imaging Server (XCELERA, Philips Medical Systems) gespeichert.

Die Deformationsanalyse erfolgte mit einer kommerziell erwerblichen Auswertungssoftware (2D Cardiac Performance Analysis[®], TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleissheim, Deutschland) für das 2D-Speckle Tracking.

Zur Archivierung der im Rahmen der klinischen Studie erhobenen Daten und Informationen diente ein eigens programmiertes Datenbankmanagementsystem (Filemaker Pro 5.0, FileMaker Inc., Santa Clara, CA, USA).

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe der Analysesoftware SPSS für Windows (PASW statistic, Version 17.0.2, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) sowie MedCalc Statistical Software (MedCalc Software, Version 11.4.1.0, Mariakerke, Belgium).

2.4 Methoden

2.4.1 Koronarangiographische Untersuchung

Die angiographische Darstellung der Koronarien im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung - dem aktuellen therapeutischen Goldstandard - erfolgte zur Evaluation der akuten myokardialen Ischämie sowie zur Identifikation der Culprit Lesion. Zeitpunkt, Verfahrensweise und Befundbeurteilung erfolgten gemäß den aktuellen Leitlinien der DGK für die diagnostische Koronarangiographie (Hamm, 2008).

Zur Darstellung der regionalen linksventrikulären Funktion und myokardialen Perfusion wurde der Herzmuskel in Anlehnung an das 17-Segment-Modell des linksventrikulären Myokards nach den Empfehlungen der American Heart Association in 17 Segmente etwa gleicher Myokardmasse aufgeteilt (Flachskampf, 2006).

Senkrecht zur longitudinalen Achse wurde der linke Ventrikel in drei gleich große konzentrische Anteile unterteilt, sodass sich die Aufteilung in einen basalen, mittleren und apikalen Ring ergab. Der basale Ring wurde in sechs Segmente eingeteilt und gegen den Uhrzeigersinn durchnummeriert, sodass sich die Segmente basal anterior (1), anteroseptal (2), septal (3), inferior (4), posterior (5) und lateral (6) benennen ließen. Analog ergab sich die Nomenklatur des mittleren Rings, in welchem die Segmente

medial anterior (7), anteroseptal (8), septal (9), inferior (10), posterior (11) und lateral (12) lagen. Aufgrund der Ausdünnung der Myokardmasse in Richtung Apex wurde der apikale Anteil des linken Ventrikels nur in vier Segmente eingeteilt: Das apikale anteriore (13), septale (14), inferiore (15) und schließlich laterale Segment (16). Der Apex selbst wurde durch das Segment 17 repräsentiert (Flachskampf, 2006).

Zur visuellen Veranschaulichung wurde die Bull's Eye-Darstellung gewählt: Basierend auf einem durch die longitudinale und kurze Achse definierten Koordinatensystem wurden die Myokardsegmente ähnlich einer Zielscheibe konzentrisch entlang der longitudinalen Achse als Hauptachse um das apikale Segment 17 herum angeordnet, wobei die Distanz zum Zentrum des Bull's Eye proportional der Distanz zum Apex war (Termeer et al., 2009) (Abbildung 6):

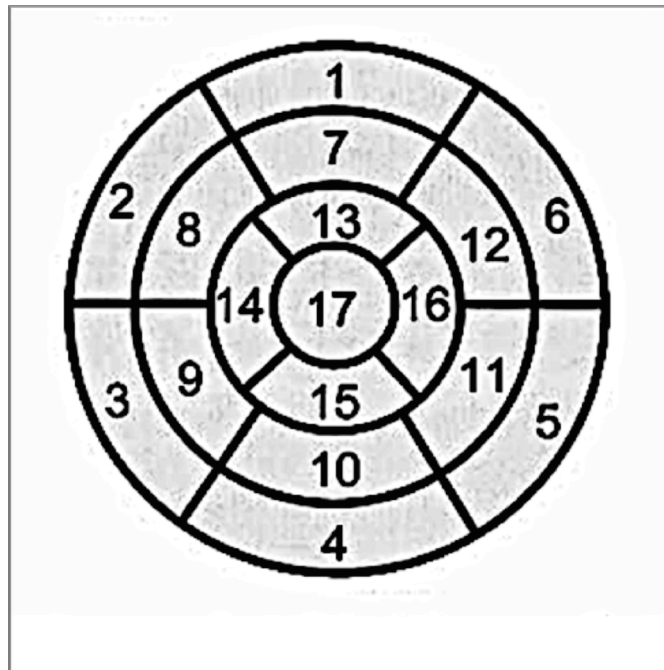


Abb. 6: 17-Segment-Modell des linksventrikulären Myokards nach den Empfehlungen der American Heart Association (modifiziert nach Cerqueira et al., 2002 und Flachskampf, 2006): Konzentrische Darstellung der Myokardsegmente entlang der longitudinalen Achse als Bull's Eye Plot mit zugehöriger Nomenklatur.

1 = basal anterior; 2 = basal anteroseptal; 3 = basal septal; 4 = basal inferior; 5 = basal posterior; 6 = basal lateral; 7 = medial anterior; 8 = medial anteroseptal; 9 = medial septal; 10 = medial inferior; 11 = medial posterior; 12 = medial lateral; 13 = apikal anterior; 14 = apikal septal; 15 = apikal inferior; 16 = apikal lateral 17 = Apex

Obwohl eine gewisse individuelle anatomische Variabilität in der myokardialen Blutversorgung herrscht, lassen sich die Myokardsegmente generell den Perfusionsterritorien der großen Koronargefäße zuteilen: Dem Ramus Interventricularis Anterior

(LAD: Left Anterior Descending) und Ramus Circumflexus Sinister (RCX) der Arteria Coronaria Sinistra sowie der Arteria Coronaria Dextra (RCA: Right Coronary Artery) (Abbildung 7; Tabelle 2):

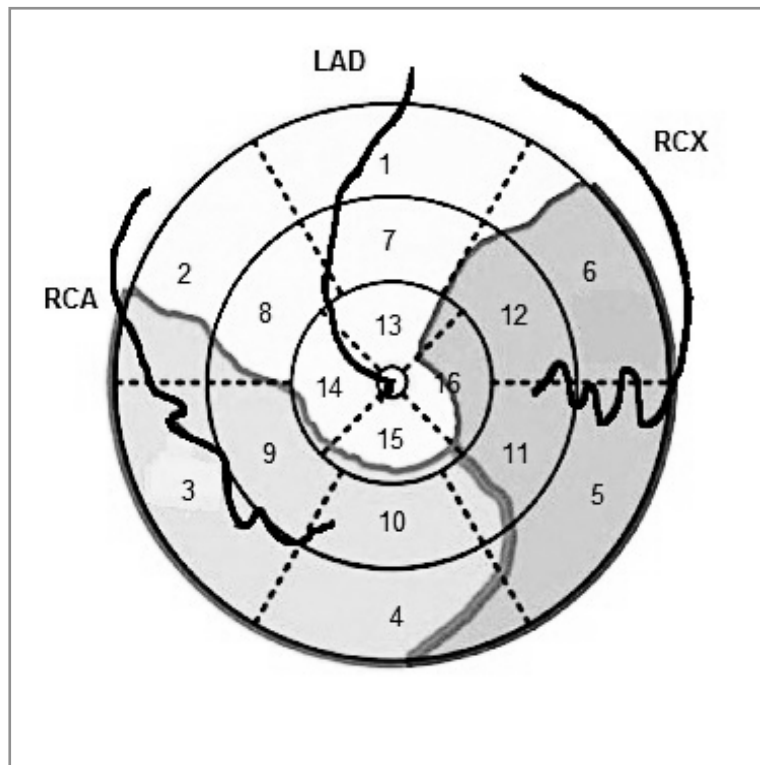


Abb. 7: Darstellung der koronaren Perfusionsterritorien als Bull's Eye Plot im 17-Segmente-Modell sowie der Perfusionsterritorien der LAD (Ramus Interventricularis Anterior; Arteria Coronaria Sinistra), RCX (Ramus Circumflexus Sinister; Arteria Coronaria Sinistra) und RCA (Arteria Coronaria Dextra) in Graustufen (modifiziert nach Termeer et al., 2009). Das hier nicht aufgeführte apikale Segment 17 wird ebenfalls der LAD zugeordnet. Zur Nomenklatur der Myokardsegmente vgl. Abbildung 6.

Tab. 2: Zuteilung der Myokardsegmente 1 - 17 gemäß AHA-Klassifikation zu den Perfusionsterritorien der drei großen Koronararterien. Zur Nomenklatur der Myokardsegmente vgl. Abbildung 6.

AHA = American Heart Association; LAD = Ramus Interventricularis Anterior der Arteria Coronaria Sinistra; RCX = Ramus Circumflexus Sinister der Arteria Coronaria Sinistra; RCA = Arteria Coronaria Dextra

Koronarast

Nummerierung der Koronarsegmente nach AHA

LAD	1; 2; 7; 8; 13; 14; 17
RCX	5; 6; 11; 12; 16
RCA	3; 4; 9; 10; 15

Um die regionale ventrikuläre Funktion eines jeden Perfusionsgebietes zugänglich und quantifizierbar zu machen und das Ausmaß einer Ischämie beschreiben zu können, wurde für das ischämische Myokardareal der Begriff **at risk** gewählt. Die Culprit Lesion als die der Ischämie zugrunde liegende Gefäßokklusion befand sich innerhalb dieses Bezirks.

Um den Vergleich mit einem definitiv nicht-ischämischen Bezirk zu ermöglichen, wurde ein **remote**-Segment identifiziert, welches nicht von der das at risk-Segment versorgenden Koronararterie, sondern durch eine der beiden anderen Koronarien perfundiert wurde und den ischämischen Segmenten in der Bull's Eye Darstellung spiegelbildlich gegenüber lag. Zur Benennung der einzelnen Gefäßabschnitte und graphischen Erfassung der Culprit Lesion bediente man sich der Einteilung und Nomenklatur der Koronarsegmente gemäß der AHA-Klassifikation (Austen et al., 1975).

2.4.2 Echokardiographische Untersuchung

Die Aufnahme der echokardiographischen Bilder erfolgte im Rahmen einer standardisierten transthorakalen echokardiographischen Untersuchung nach den aktuellen Leitlinien entsprechend den Empfehlungen der American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards (ASE) und der American Heart Association (AHA) (Cerqueira et al., 2002; Lang et al., 2005). Sie wurde von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt.

Die Untersuchung erfolgte standardgemäß in der parasternalen kurzen und langen Bildachse zur Dokumentation des Zwei- und Dreikammerblickes (2VC; 3CV) sowie im apikalen Vierkammerblick (4CV).

Die quantitative Beurteilung der linksventrikulären systolischen Pumpfunktion erfolgte entsprechend den aktuellen Empfehlungen der ASE (Lang et al., 2005): Zur Bestimmung der linksventrikulären Volumina wurde im 4CV die nach Simpson modifizierte biplane Scheibchensummationsmethode herangezogen und so das Enddiastolische sowie das Endsystolische linksventrikuläre Volumen (LVVd, LVVs) berechnet. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) wurde nach folgender Formel ermittelt (Formel 2):

$$EF (\%) = (LVVd - LVVs) / LVVd \times 100$$

Formel 2: Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) aus dem Endsystolischen (LVVs) und dem Enddiastolischen linksventrikulären Volumen (LVVd).

Zudem erfolgte eine qualitative, rein visuelle Bewertung der linksventrikulären Kinetik (Hypokinesie, Akinesie, Dyskinesie) in der konventionellen 2D-Echokardiographie gemäß den aktuellen Empfehlungen und Einteilung der ASE (Lang et al., 2005).

Die Beurteilung der globalen diastolischen Funktion erfolgte durch die konventionelle 2D-Doppleruntersuchung mit dem PW- und TDI-Doppler (Mereles, 2004): Zur Erfassung des diastolischen Flussprofils erfolgte die Erfassung des Mitraleinflusses mit dem PW-Doppler auf Höhe des Mitralklappensegels im apikalen 4CV. Im Flussprofil ließen sich so eine der frühdiastolischen passiven Ventrikelfüllung entsprechende E-Welle und eine spätdiastolische A-Welle als Ausdruck der Vorhofkontraktion differenzieren. Mit dem TDI konnte durch Bestimmung der Mitralanulusgeschwindigkeit die Bewegung der ventrikulären Wand erfasst werden; zu unterscheiden waren hierbei eine systolische S-Welle und diastolisch wiederum eine frühdiastolische E'-Welle und eine spätdiastolische A'-Welle. Anhand Beziehung und Verhältnis der so ermittelten Parameter zueinander wurde die diastolische Funktion abgeschätzt und qualitativ beurteilt (Mereles, 2004; Nishimura und Tajik, 1997).

Zur Erfassung eines ggf. vorhandenen valvulären Refluxes im Rahmen eines Klappenvitiums wurde zur Abschätzung des Ausmaßes der Regurgitation der 2D-Farbdoppler herangezogen. Der systolische Pulmonalarteriendruck bei einer vorliegenden Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI PAP) wurde im apikalen 4CV mittels Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler) erfasst, indem die maximale Geschwindigkeit des Stenoseflusses der Trikuspidalinsuffizienz - sofern vorhanden und darstellbar - gemessen wurde (Mereles, 2004).

2.4.3 Die Diastolische Funktionsanalyse

Um die für die myokardiale Deformationsanalyse erforderliche optimale Bildqualität zu gewährleisten, wurden aus dem aufgezeichneten echokardiographischen Bildmaterial

eines jeden Patienten zunächst jeweils zwei konsekutive reguläre Herzzyklen im apikalen 2CV, 3CV und 4CV im Sinusrhythmus ausgewählt; atriale oder ventrikuläre Extrasystolen sowie irreguläre Rhythmen oder ektopie Herzschläge waren ebenso wie eine minderwertige Auswertbarkeit des synchron aufgezeichneten 12-Kanal-EKGs Ausschlusskriterien.

Der Zeitpunkt des echokardiographisch sichtbaren Mitralklappenschlusses - im zugehörigen EKG durch die Spitze der R-Zacke identifizierbar - wurde als das Ende der Diastole festgelegt; der Endpunkt der Systole entsprechend durch den Schluss der Aortenklappe.

Die auf dem echokardiographischen Server (XCELERA, Philips Medical Systems) gespeicherten Bilder wurden mittels der Software 2D Cardiac Performance Analysis[®] (2D Cardiac Performance Analysis[®], TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) für Speckle Tracking nachbearbeitet, beurteilt und der Deformationsanalyse zugeführt.

In Anlehnung an die Arbeiten von Ishii et al. (2009a; 2009b) wurde die endokardiale Grenze der freien Ventrikelwand ausgehend vom lateralen Mitralanulus bis hin zum Apex und dem Uhrzeigersinn folgend wieder zur Basis manuell markiert, um von der Deformationsanalyse-Software getrackt werden zu können. Sofern erforderlich, wurde nach visueller Kontrolle des Trackings nachjustiert, um ein akkurates Tracking möglichst vieler Speckles zu gewährleisten.

Durch die Analysesoftware wurden der longitudinale und der radiale Strain eines jeden Segments berechnet und im Verlauf gegen die Zeit graphisch dargestellt: Die beispielsweise im 3CV erfassten Segmente posterior basal, Mitte und apikal sowie anteroseptal basal, Mitte und apikal wurden farbkodiert in sechs unterschiedlichen Farben dargestellt sodass sich der Strain jeden einzelnen Segments zu jedem beliebigen Zeitpunkt im Herzzyklus abgreifen und direkt ablesen ließ und die Strainrate visuell erfassbar gemacht werden konnte.

Der Strain inferiorer und anteriorer Segmente wurde analog im 2CV ermittelt; Werte für den Strain septaler und lateraler Myokardregionen entstammten dem Vierkammerblick.

Die Vorgehensweise zur Ermittlung der Werte für den Peak Strain und den Strain-Imaging Diastolic Index erfolgte ebenfalls analog zur Vorgehensweise von Ishii et al. (2009a, 2009b): Der radiale und longitudinale ϵ PEAK ließen sich direkt aus den von der

Auswertungssoftware generierten Graphen ablesen. Die Werte des Strains A und B wurden individuell zum jeweiligen Zeitpunkt erfasst. Anschließend wurde der SI-DI für jedes myokardiale Segment in longitudinaler und radialer Achse berechnet.

Abschließend erfolgte die Testung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der Diastolischen Funktionsanalyse: Zur Bewertung der Intraobserver-Variabilität wurden die echokardiographischen Bilder zehn zufällig ausgewählter Patienten des Studienkollektivs zweizeitig durch den gleichen Untersucher erneut analysiert. Die Interobserver-Variabilität wurde durch einen anderen Untersucher an ebenfalls zehn zufällig ausgewählten echokardiographischen Aufnahmen getestet, indem die Ergebnisse beider Untersucher abschließend verglichen wurden.

2.5 Statistische Auswertung

Für die in der Studie erhobenen kontinuierlichen Messwerte wurden das arithmetische Mittel und die Standardabweichung (\pm) berechnet.

Zur Validierung der Ergebnisse der Deformationsanalyse (ϵ PEAK, SI-DI) wurden die Sensitivität, die Spezifität und der positive prädiktive Wert (PPV) sowie der negative prädiktive Wert (NPV) ermittelt. Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe des zweiseitigen t-Tests analysiert und es wurde ein 95%-Signifikanzniveau festgelegt, sodass p-Werte $< 0,05$ als signifikant eingestuft wurden.

Zur Bewertung der Reproduzierbarkeit erfolgte die Ermittlung der Intraobserver-Variabilität durch zwei verschiedene Untersucher sowie der Interobserver-Variabilität zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten durch den gleichen Untersucher.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe der Analysesoftware SPSS und MedCalc Statistical Software (s.o.).

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs

44 Patienten - davon 29 männlich und 15 weiblich - nahmen an der vorliegenden Studie teil. Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatten die Patienten ein Durchschnittsalter von 68 ± 14 Jahren. Bei 35 (79,5 %) wurde ein NSTEMI, bei 4 (9,1 %) ein STEMI und bei 5 (11,4 %) eine Instabile Angina Pectoris diagnostiziert (Abbildung 8):

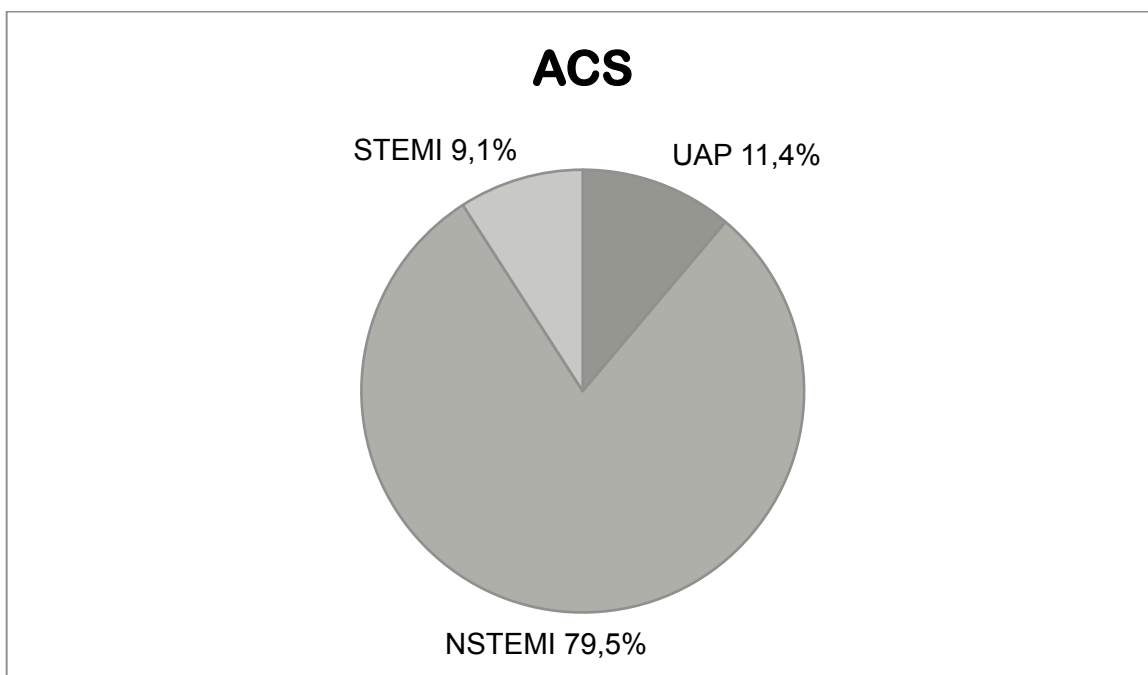


Abb. 8: Ursache der Symptomatik ACS im untersuchten Patientenkollektiv: Bei 5 (11,4 %) Patienten war eine Instabile Angina Pectoris (UAP) Ursache des Akuten Thoraxschmerz; bei 35 (79,5 %) ein NSTEMI und bei 4 (9,1 %) Patienten ein STEMI.

Nach symptomfokussierter Anamnese und klinischer Untersuchung ließen sich folgende Daten zu relevanten kardiovaskulären Risikofaktoren (Cardiovascular Risk Factors; CVRF) und Grunderkrankungen erheben: Mit einem durchschnittlichen systolischen Blutdruck von 142 ± 24 mmHg und diastolischen Werten von $81,5 \pm 18,4$ mmHg wiesen 34 (77,3 %) und somit ein großer Anteil der Patienten einen arteriellen Hypertonus als Risikofaktor auf. Des Weiteren hatten 16 (36,4 %) der Patienten eine Hypercholesterinämie und 13 (29,5 %) litten unter einem Diabetes mellitus. Zudem waren 13 (29,5 %) Patienten des Kollektivs zum Zeitpunkt der Untersuchung Raucher. Anamnestisch ließ

sich in 5 (11,4 %) Fällen eine positive Familienanamnese für ein kardiovaskuläres Ereignis verzeichnen.

An kardiovaskulären Vorerkrankungen ließ sich bei 13 (29,5 %) der Patienten ein akuter Myokardinfarkt in der Vergangenheit registrieren. Sogar insgesamt 20 (45,5 %) der untersuchten Patienten hatten sich in ihrer Vorgeschichte bereits einer PCI unterzogen. Einen Aorto-Coronarer-Venen-Bypass (ACVB) besaßen hingegen nur 2 (4,5 %). Mit einer Anzahl von 13 (29,5 %) litt fast ein Drittel des untersuchten Kollektivs an Vorhofflimmern. Extrakardial vaskulär konnte bei 6 (13,6 %) der Patienten ein Apoplex in der Vorgeschichte verzeichnet werden; bei 2 (4,5 %) im Zeitraum von weniger als 12 Monaten; bei 4 (9,1 %) war seit dem Ereignis schon mehr als ein Jahr verstrichen (Tabelle 3):

Tab. 3: Klinische Charakteristika und demographische Daten des Patientenkollektivs (n = 44).

UAP = Instabile Angina Pectoris; NSTEMI = Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung; STEMI = Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung; CVRF = Kardiovaskuläre Risikofaktoren; ASS = Acetylsalicylsäure; ACEI = Angiotensin-Converting-Enzym Hemmer; ARB = Angiotensin Rezeptor Blocker; KHK = Koronare Herzerkrankung; 1-G-KHK = Koronare Eingefäßerkrankung; 2-G-KHK = Koronare Zweigefäßerkrankung; 3-G-KHK = Koronare Dreigefäßerkrankung; PCI = Perkutane Koronarintervention; ACVB = Aorto-Coronarer-Venen-Bypass; CK = Kreatinkinase; CKMB = Kreatinkinase vom Myokardtyp

Variable	Wert (n = 44)
Alter (Jahre)	69,3 ± 13,3
Frauen	15 (34,1 %)
Männer	29 (65,9 %)
Blutdruck (mmHg)	
Systolisch	140,3 ± 23,5
Diastolisch	81,5 ± 18,4
UAP	5 (11,4 %)
NSTEMI	35 (79,5 %)
STEMI	4 (9,1 %)
CVRF	
Diabetes mellitus	12 (27,3 %)
Hypertension	34 (77,3 %)
Hypercholesterinämie	16 (36,4 %)
Raucher	13 (29,5 %)

Familienanamnese	5 (11,4 %)
Vorerkrankungen	
KHK	22 (50 %)
1-G-KHK	3 (6,8 %)
2-G-KHK	4 (9,1 %)
3-G-KHK	15 (34,1 %)
Z.n. Infarkt	13 (29,5 %)
Z.n. PCI	20 (45,5 %)
Z.n. ACVB	2 (4,5 %)
Apoplex	6 (14 %)
Apoplex > 1 Jahr	4 (9,1 %)
Apoplex < 1 Jahr	2 (4,5 %)
Vorhofflimmern	13 (29,5 %)
Laborparameter	
CK (U/l)	1483 ± 6249,7
CKMB (µg/l)	38,2 ± 86,3
Troponin I (ng/ml)	13,7 ± 40,4

3.2 Koronarangiographische Befunde

Die standardisierte diagnostische Herzkatheteruntersuchung als Goldstandard in der Therapie des ACS erfolgte bei jedem der 44 Patienten (vgl. Abbildung 4).

Als mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde in der Lävokardiographie ein Wert von $50 \pm 15,02$ % ermittelt; der Enddiastolische linksventrikuläre Druck (LVEDP) lag im Mittel bei $17,85 \pm 8,6$ mmHg.

Bei 10 (22,7 %) Patienten konnte durch die diagnostische Herzkatheteruntersuchung eine akute Ischämie als Ursache für die Schmerzsymptomatik ausgeschlossen werden.

In 3 (6,8 %) Fällen wurde differentialdiagnostisch eine Kardiomyopathie in Betracht gezogen; bei 4 (9,1 %) Patienten eine Myokarditis; eine Hypertensive Entgleisung bei 4 (9,1 %) Patienten. Zudem wurde jeweils einmal (2,3 %) eine obere gastrointestinale Blutung, ein NSTEMI bei Infektgeschehen, eine Sinusbradykardie, eine Rhabdomyolyse und eine Ektasie der Aorta Ascendens diagnostiziert.

4 (9,1 %) Patienten hatten als Zeichen eines abgelaufenen Infarkts in der Vorgeschichte eine bereits vorbestehende Myokardnarbe; davon 2 (4,5 %) anteroseptal und jeweils einmal (4,3 %) posterolateral sowie posterior. Bei 18 (40,9 %) Patienten wurde ein Klappenvitium festgestellt.

Eine hämodynamisch relevante Koronare Herzkrankheit (KHK) konnte koronarangiographisch bei 37 (84,1 %) der Patienten nachgewiesen werden. Bei 26 (59,1 %) dieser Patienten wurde in diesem Zusammenhang erstmalig eine KHK festgestellt (de novo). 7 (15,9 %) Patienten hingegen hatten einen chronischen Koronarverschluss (Chronic Total Occlusion: CTO); bei 4 (9,1 %) Patienten war ein vorbestehender Stent verschlossen (In-Stent Restenosis: ISR).

Mit einer Anzahl von 18 (40,9 %) Patienten - und somit mehr als einem Drittel - litt die Mehrzahl an einer koronaren Dreigefäßerkrankung (3-G-KHK). 1 (2,3 %) Patient litt sogar zusätzlich zur 3-G-KHK an einer Hauptstammstenose (3-G-KHK mit HS). Eine koronare Zweigefäßerkrankung (2-G-KHK) ließ sich bei 12 (27,3 %) Patienten feststellen; eine koronare Eingefäßerkrankung (1-G-KHK) hingegen lediglich bei 6 (13,6 %) Patienten. 5 (11,3 %) der untersuchten Patienten hatten einen vorbestehenden ACVB.

Insgesamt konnte koronarangiographisch in 27 Fällen die Identifikation einer Culprit Lesion gelingen; dabei war 13-mal (44,8 %) die LAD und jeweils zu gleichen Teilen 7-mal 24,1 %) die RCX bzw. RCA betroffen. Bei 2 (6,9 %) Patienten konnte angiographisch keine eindeutige Lokalisation der Culprit Lesion erfolgen (Tabelle 4):

Tab. 4: Daten und Ergebnisse der diagnostischen Koronarangiographie.

EF = Ejektionsfraktion; KHK = Koronare Herzerkrankung; CTO = Chronischer Koronararterienverschluss; ISR = Instentstenose; ACVB = Aorto-Coronarer-Venen-Bypass; LAD = Ramus Interventrikularis Anterior der Arteria Coronaria Siniste RCX = Ramus Circumflexus Sinister; RCA = Arteria Coronaria Dextra

Variable	Wert
EF (%)	50 ± 15,02
Ausschluss akute Ischämie	10 (22,7 %)
Klappenvitium	18 (40,9 %)
Vorbestehende Myokardnarbe (n = 4)	
Anteroseptal	2 (4,5 %)
Posterolateral	1 (2,3 %)
Posterior	1 (2,3 %)
KHK (n = 37)	
De novo	26 (56,8 %)
CTO	7 (15,9 %)
ISR	4 (9,1 %)
Anzahl erkrankter Gefäße (n = 44)	
3	19 (43,2 %)
2	12 (27,3 %)
1	6 (13,6 %)
0	7 (15,9 %)
Vorbestehender ACVB	5 (11,4 %)
Lokalisation der Culprit Lesion (n = 29)	
LAD	13 (44,18 %)
RCX	7 (24,1 %)
RCA	7 (24,1 %)
Unklar	2 (6,9 %)

3.2.1 Therapie: Interventionelle Koronarangiographie

Bei 25 (56,8 %) Patienten wurde ein Stent implantiert; bei 19 (43,2 %) Studienteilnehmern hingegen erfolgte keine Stentimplantation (vgl. Abbildung 9). In 12 (27,3 %) dieser Fälle lag eine nicht-behandlungsbedürftige KHK vor oder es erfolgte der koronarangio-

graphische Ausschluss einer relevanten Stenose; darunter wurde bei 4 (9,1 %) Patienten der Verdacht auf eine Myokarditis gestellt.

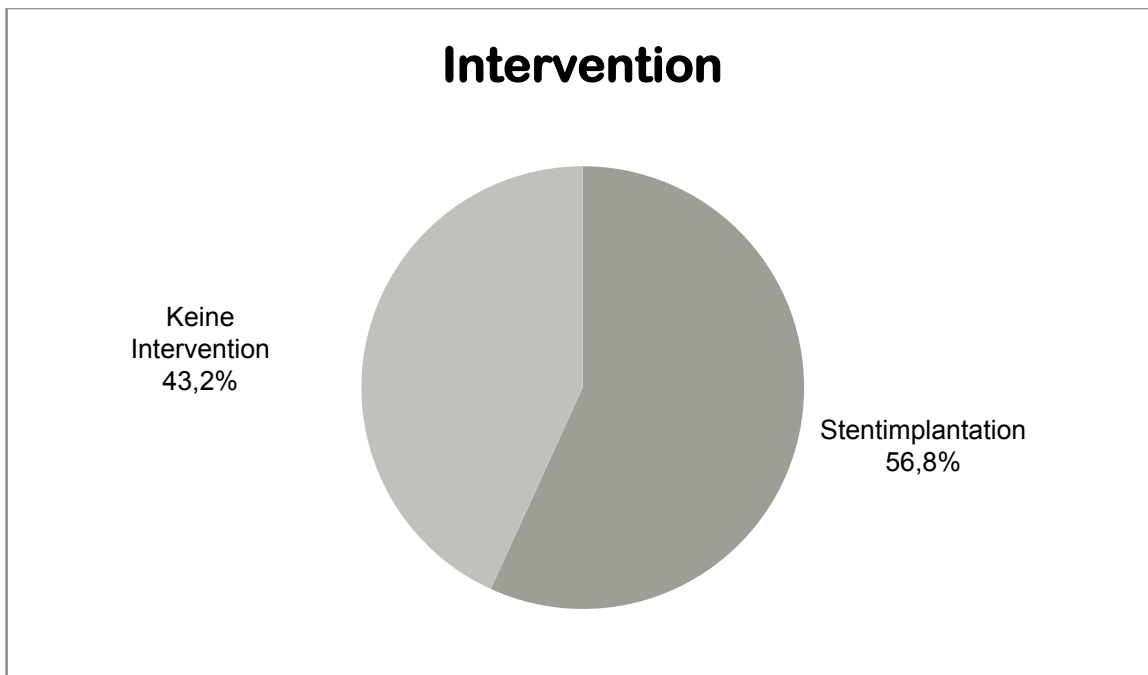


Abb. 9: Anteil der Studienteilnehmer (n = 44) mit (n = 29) und ohne Stentimplantation (n = 25).

Im Rahmen der interventionellen Koronarangiographie wurde bei 21 (84 %) Patienten ein Bare Metal Stent (BMS) eingesetzt; bei 4 (16 %) Patienten ein Drug Eluting Stent (DES). Auf diese Weise konnte bei 19 (43,2 %) Patienten die komplette Revaskularisierung erreicht werden; in 6 (13,6 %) Fällen lediglich eine inkomplette Revaskularisierung. 1 (2,3 %) Patient überlebte den Eingriff nicht (Tabelle 5):

Tab. 5 : Daten und Ergebnisse der interventionellen Koronarangiographie mit Stentimplantation.

BMS = Bare Metal Stent; DES = Drug Eluting Stent

	Wert
Anzahl Stentimplantationen	25 (56,8 %)
BMS/DES	21/4
Summe Stents insgesamt	40
Komplette Revaskularisierung	19 (43,2 %)
Inkomplette Revaskularisierung	6 (13,6 %)
Exitus	1 (2,3 %)

3.3 Echokardiographische Befunde

Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag bei $53,9 \% \pm 13 \%$. Bei 20 (50 %) der Patienten konnten Normwerte verzeichnet werden. Bei 11 (27,5 %) Patienten war die EF leicht, bei 7 (17,5 %) mittelgradig und bei 2 (5 %) hochgradig reduziert. 19 (43,2 %) Studienteilnehmer hatten ein Klappenvitium: Bei 15 (34,1 %) Patienten wurde echokardiographisch eine Mitralklappeninsuffizienz (MI) diagnostiziert; 9 (20,5 %) der Teilnehmer hatten eine Trikuspidalinsuffizienz (TI) und 2 (4,5 %) Patienten eine insuffiziente Aortenklappe (AI). Der durchschnittliche TI PAP lag bei $33,3 \pm 1,4$ mmHg (Tabelle 6):

Tab. 6: Daten und Ergebnisse aus der echokardiographischen Untersuchung.

LVVd = Enddiastolisches linksventrikuläres Volumen; LVVs = Endsystolisches linksventrikuläres Volumen; EF = Ejektionsfraktion; MI = Mitralklappeninsuffizienz; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz; AI = Aortenklappeninsuffizienz; TI PAP = Systolischer Pulmonalarteriendruck bei Trikuspidalklappeninsuffizienz

Parameter	Wert
LVVd [ml]	96,24 ± 39,67
LVVs [ml]	46,02 ± 29,73
EF [%]	53,9 ± 13
Normal	20 (50 %)
Leicht reduziert	11 (27,5 %)
Mittelgradig reduziert	7 (17,5 %)
Schwergradig reduziert	2 (5 %)
Klappenvitium	19 (43,2 %)
MI	15 (34,1 %)
TI	9 (20,5 %)
AI	2 (4,5 %)
TI PAP [mmHg]	33,3 ± 1,4

Es erfolgte zudem eine leitlinienkonforme qualitative Beurteilung der linksventrikulären diastolischen Funktion durch die 2D-Doppleruntersuchung mittels PW- sowie TDI-Doppler. Hier konnten bei 11 (44 %) der Patienten Normwerte verzeichnet werden. Eine Relaxationsstörung wurde bei 4 (16 %) dieser Patienten festgestellt und bei 7 (28 %) konnte eine restriktive Compliancestörung verzeichnet werden. Eine pseudonormale Dysfunktion wurde bei 3 (12 %) dieser untersuchten Patienten festgestellt (Tabelle 7):

Tab. 7: Ergebnisse der echokardiographischen 2D-Doppleruntersuchung zur diastolischen Funktionsbeurteilung (n = 25).

MV = Geschwindigkeit aus der Dopplermessung; E = E-Welle im Pulsed-Wave Doppler; A = A-Welle im Pulsed-Wave Doppler; E' = E'-Welle im Gewebedoppler; A' = A'-Welle im Gewebedoppler

Parameter	Wert
MV E [m/s]	0,79 ± 0,17
MV A [m/s]	0,76 ± 0,25
MV E' [m/s]	0,07 ± 0,03
MV A' [m/s]	0,06 ± 0,01
MV E'/A'	1,31 ± 0,56
E/E'	14,65 ± 10,34
Normale diastolische Funktion	11 (44 %)
Relaxationsstörung	4 (16 %)
Dysfunktion; pseudonormal	3 (12 %)
Compliancestörung; restriktiv	7 (28 %)

3.4 Ergebnisse der Deformationsanalyse

In der vorliegenden Studie wurden der Peak Strain und der Strain-Imaging Diastolic Index sowohl für den longitudinalen als auch für den radialen Strain beurteilt. Die Messergebnisse koronarangiographisch ischämischer Myokardsegmente (at risk) wurden mit den Ergebnissen koronarangiographisch nicht-ischämischer Segmente (remote) verglichen und jeweils deren Signifikanzniveau ermittelt.

3.3.1 Peak Strain

Für den **radialen Peak Strain** ischämischer Myokardareale wurde ein mittlerer Wert von $23,59 \pm 10,88$ % ermittelt. Nicht-ischämische Bezirke hingegen wiesen einen Wert von $28 \pm 11,04$ % auf. Der **longitudinale Peak Strain** der ischämischen Segmente betrug durchschnittlich $-12,87 \pm 2,47$ %; derjenige der nicht-ischämischen Segmente betrug $18,13 \pm 1,94$ %.

Der **εPEAK** ischämischer kardialer Segmente zeigte sich im Vergleich zu nicht-ischämischen Segmenten nur geringfügig vermindert und mit einem $p = 0,21$ für den

radialen Strain bzw. $p = 0,15$ für den longitudinalen Strain konnte kein statistisch signifikanter Unterschied verzeichnet werden (Tabelle 8; Abbildung 10):

Tab. 8: Ergebnisse der Peak Strain Analyse (ϵ PEAK) in ischämischen (at risk) und nicht-ischämischen (remote) Segmenten.

Parameter	Wert (n = 44)
ϵ PEAK radial (%)	
at risk	$23,59 \pm 10,88$
remote	$28 \pm 11,04$
ϵ PEAK longitudinal (%)	
at risk	$-12,87 \pm 2,47$
remote	$-18,13 \pm 1,94$

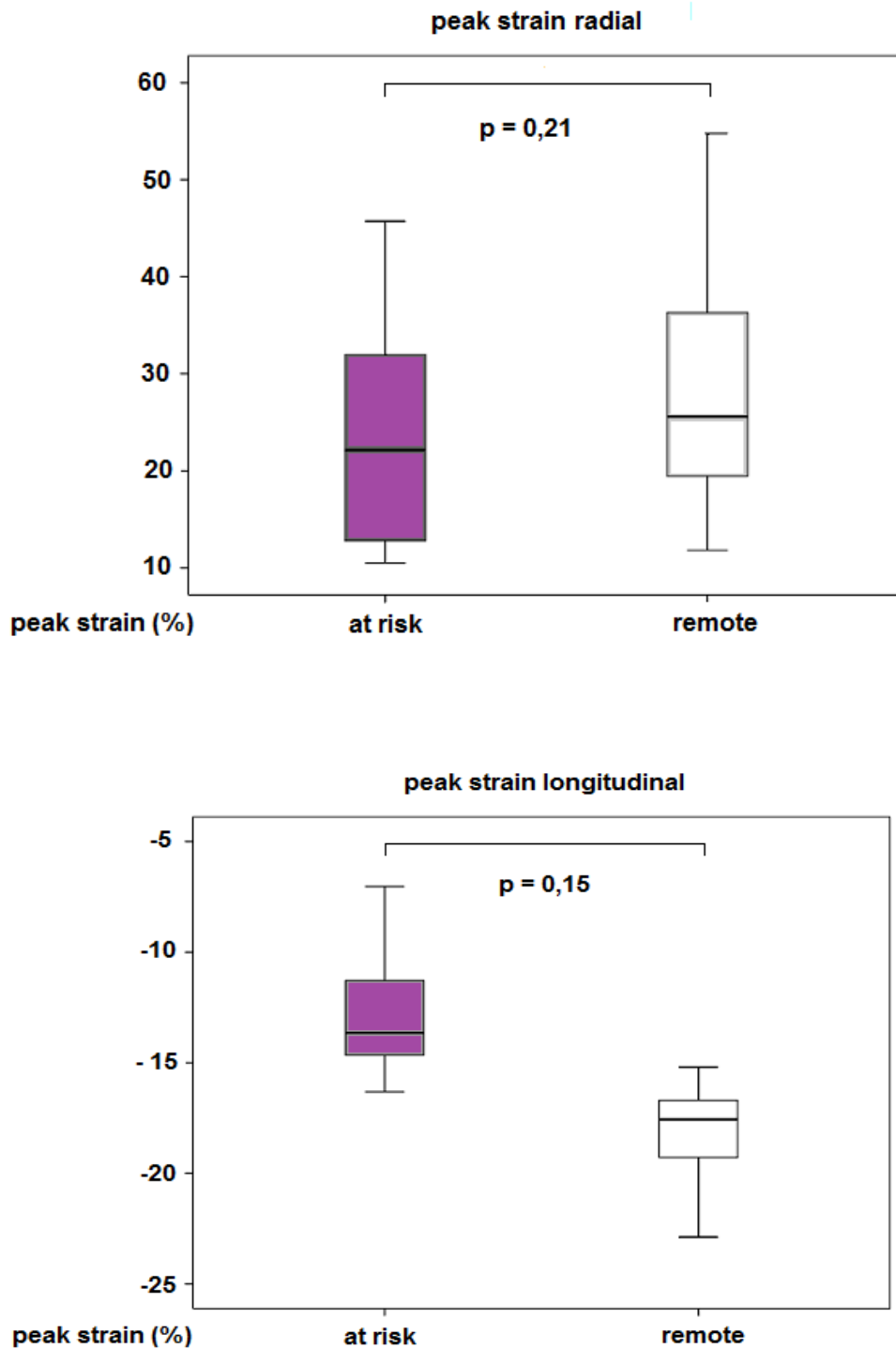


Abb. 10: Ergebnisse der Peak Strain Messungen (ϵ_{PEAK}) radial ($p = 0,21$) sowie longitudinal ($p = 0,15$) in ischämischen Myokardsegmenten (at risk) in Gegenüberstellung zu nicht-ischämischen Segmenten (remote). Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt.

3.4.2 Strain-Imaging Diastolic Index

Der **radiale Strain-Imaging Diastolic Index** ischämischer Segmente stellte sich mit einem Wert von $-61,35 \pm 79,94$ % als signifikant unterschiedlich im Vergleich zum Ergebnis in nicht-ischämischen Myokardsegmenten ($43,95 \pm 52,85$ %) heraus ($p = <0,0001$).

Für den **longitudinalen SI-DI** war die Differenz mit Werten von $-4,56 \pm 74,52$ % in ischämischen Segmenten und $27,87 \pm 62,51$ % in nicht-ischämischen Bereichen nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,15$) (Tabelle 9, Abbildung 11):

Tab. 9: Ergebnisse des Strain-Imaging Diastolic Index (SI-DI) in ischämischen (at risk) und nicht-ischämischen (remote) Segmenten.

Parameter	Wert (n = 44)
SI-DI radial (%)	
at risk	$-61,35 \pm 79,94$
remote	$43,95 \pm 52,85$
SI-DI longitudinal (%)	
at risk	$-4,56 \pm 74,52$
remote	$27,87 \pm 62,51$

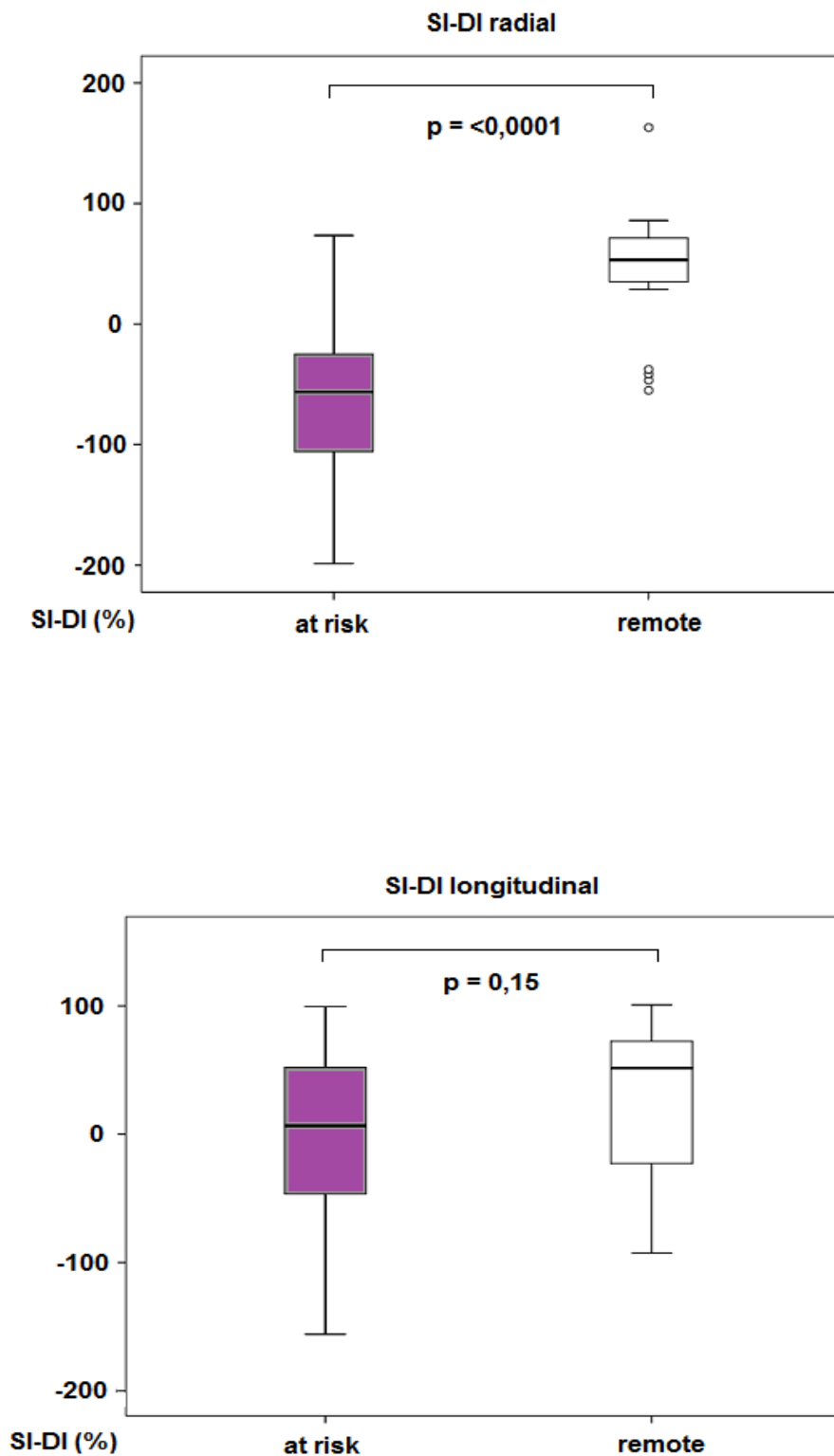


Abb. 11: Ergebnisse der Messungen des SI-DI radial ($p = <0,0001$) und longitudinal ($p = 0,15$) in ischämischen Myokardsegmenten (at risk) in Gegenüberstellung zu nicht-ischämischen Segmenten (remote). Für den radialen SI-DI stellte sich als signifikant dar ($p = <0,0001$).

Zusammenfassend erwies sich somit der radiale SI-DI mit einer Sensitivität von 92,9 %, einer Spezifität von 85,7 %, sowie einem positiven prädiktiven Wert (PPV) von 92,3 % und einem negativen prädiktiven Wert (NPV) von 86,7 % als geeigneter Parameter zur zuverlässigen und korrekten Diagnose einer myokardialen Ischämie (Tabelle 10):

Tab. 10: Statistische Merkmale des radialen Strain-Imaging Diastolic Index.
PPV = positiver prädiktiver Wert; NPV = negativer prädiktiver Wert

Sensitivität (%)	92,9
Spezifität (%)	85,7
PPV (%)	92,3
NPV (%)	86,7

3.4.3 Vergleich: SI-DI und katheterangiographische Befunde

Beim Vergleich von katheterangiographisch ischämischen Segmenten mit nicht-ischämischen Segmenten wies der radiale SI-DI bei 24 (82,8 %) Patienten mit relevanter Koronarstenose negative Werte auf; lag hingegen keine signifikante Stenose im umschriebenen Areal vor, war der radiale SI-DI positiv, wie ebenfalls 24 (82,8 %) Fälle zeigten (Tabelle 11):

Tab. 11: Ergebnisse des radialen SI-DI in koronarangiographisch nachweisbar ischämischen (at risk) und nicht-ischämischen (remote) Myokardregionen.
SI-DI = Strain-Imaging Diastolic Index

	Negativer radialer SI-DI (n = 27)	Positiver radialer SI-DI (n = 29)
at risk (n = 29)	24 (88,9 %)	5 (17,2 %)
remote (n = 27)	3 (11,1 %)	24 (82,8 %)

3.4.4 Vergleich: SI-DI und 2D-Echokardiographie

Im Vergleich mit der konventionellen 2D-Echokardiographie zeigten sich Vorteile der Beurteilung der linksventrikulären diastolischen Myokardfunktion mittels 2D-Speckle Tracking: Bei 21 (56,8 %) der 37 Patienten, bei denen koronarangiographisch eine Myokardischämie nachweisbar war, wurde auch ein negativer SI-DI im ischämischen Areal verzeichnet. Durch eine rein visuelle Beurteilung von regionalen Wandbewegungsstörungen mit der konventionellen 2D-Echokardiographie wurden nur 18 (48,6 %) der Patienten mit einer angiographisch relevanten Koronarstenose erfasst. Zudem hat die 2D-Echokardiographie im Vergleich mit der Speckle Tracking Analyse eine geringere Sensitivität (89,3 %) (vgl. Tabelle 10).

Der longitudinale SI-DI war bei 15 (40,5 %) der untersuchten Patienten negativ mit Werten von 71,4 % Sensitivität sowie 64,3 % Spezifität (Tabelle 12):

Tab. 12: Befunde des Strain-Imaging Diastolic Index und der konventionellen 2D-Echokardiographie bei Myokardischämie: Anzahl der Patienten mit koronarangiographisch diagnostizierter Ischämie (n = 37) und negativen Werten des radialen bzw. longitudinalen Strain-Imaging Diastolic Index sowie mit Nachweis von Wandbewegungsstörungen in der konventionellen 2D-Echokardiographie.
SI-DI = Strain-Imaging Diastolic Index

SI-DI negativ	Wert (n = 37)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Radial	21 (56,8 %)	92,9	85,7
Longitudinal	15 (40,5 %)	71,4	64,3
2D-Echokardiographie			
Wandbewegungsstörungen	18 (48,6 %)	89,3	85,7

3.4.5 Reproduzierbarkeit

Die Intraobserver-Variabilität für die mittels Deformationsanalyse ermittelten Parameter war insgesamt gering und zeigte nur geringe Abweichungen in der zweizeitigen Untersuchung; Gleiches galt auch für die Interobserver-Variabilität. Somit konnte die Diastolische Funktionsanalyse als ein gut reproduzierbares und verlässliches Diagnoseverfahren charakterisiert werden (Tabelle 13):

Tab. 13: Reproduzierbarkeit der durch die Deformationsanalyse ermittelten Parameter durch Testung der Intraobserver-Variabilität und der Interobserver-Variabilität.
 ϵ PEAK = Peak Strain; SI-DI = Strain-Imaging Diastolic Index

Parameter	Intraobserver-Variabilität		Interobserver-Variabilität	
		p-Wert		p-Wert
ϵ PEAK radial (%)	0,91	0,001	0,86	0,03
ϵ PEAK longitudinal (%)	0,89	0,004	0,81	0,04
SI-DI radial (%)	0,84	0,03	0,81	0,04
SI-DI longitudinal (%)	0,83	0,03	0,79	0,05

4. Diskussion

4.1 2D-Speckle Tracking in der Diagnostik des ACS

Die vorliegende klinische Studie untersuchte den Nutzen des 2D-Speckle Trackings und der Deformationsanalyse in der Diagnostik der akuten Myokardischämie im Rahmen des Akuten Koronarsyndroms. Im Hinblick auf die untersuchten Fragestellungen (vgl. 2.4.1) konnten folgende **Ergebnisse** formuliert werden:

- I. Die durch die Diastolische Funktionsanalyse registrierten regionalen Verformungen des Myokards wiesen eine hohe Übereinstimmung mit der koronarangiographisch ermittelten ischämischen Myokardregion auf und die der myokardialen Ischämie zugrunde liegende Culprit Lesion ließ sich auch mittels Speckle Tracking identifizieren und präzise lokalisieren. Die Methode wurde im Rahmen der Studie in der klinischen Routine getestet und erwies sich als in den Diagnose-Algorithmus des ACS potentiell integrierbar.
- II. Der radiale Strain erwies sich in der Diagnostik einer akuten myokardialen Ischämie im Vergleich zum longitudinalen Strain als der Überlegenere.
- III: Für die Identifizierung der regionalen Ischämie zeigte der Strain-Imaging Diastolic Index gegenüber dem Peak Strain den größeren Nutzen. In ischämischen Segmenten des ischämischen Myokardregionen war dies hingegen nicht der Fall.

Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass der SI-DI auch Hinweise auf mögliche Differenzial- und Ausschlussdiagnosen des ACS liefern kann: Im Falle einer nicht-interventionsbedürftigen KHK zeigte sich bei 4 (9,1 %) Patienten anstatt der im akut ischämischen Zustand lokalisierten regionalen Verminderung eine diffus verteilte Verminderung des SI-DI. Wie sich bei 4 (9,1 %) Studienteilnehmern mit Verdacht auf Myokarditis zeigte, war differentialdiagnostisch ein diffus verminderter SI-DI ein Hinweis auf eine Myokarditis. Um diesbezüglich definitive Aussagen machen zu können, waren die erhobenen Patientenzahlen jedoch zu gering.

4.2 Ergebnisse der Studie im wissenschaftlichen Kontext

Bereits in mehreren Studien wurde die Anwendbarkeit der myokardialen Deformationsanalyse untersucht und es konnte gezeigt werden, dass sich der Zustand myokardialer Ischämie mittels Diastolischer Funktionsanalyse diagnostizieren lässt.

Ishii et al. (2009a) erprobten die Anwendbarkeit des SI-DI bei belastungsinduzierter Angina Pectoris durch Stressechokardiographie. Durch Vergleich mit katheterangiographischen Befunden konnte gezeigt werden, dass sich die post-ischämisch verzögerte diastolische Relaxation durch den Strain-Imaging Diastolic Index erfassen und quantifizieren lässt (Ishii et al., 2009a).

In einer weiteren Arbeit induzierten Ishii et al. (2009b) bei einem Patientenkollektiv mit Stabiler Angina Pectoris durch Okklusion mittels Ballonangioplastie eine gezielte Ischämie im Perfusionsterritorium einer Koronararterie und konnten demonstrieren, dass sich die gestörte frühdiastolische linksventrikuläre Funktion im Rahmen der so induzierten Ischämie mittels Diastolischer Funktionsanalyse und dem SI-DI nachweisen lässt.

Die vorliegende Untersuchung befasste sich - im Gegensatz zu den Untersuchungen von Ishii et al. (2009a; 2009b), in denen die akute oder bereits in der Vorgeschichte stattgehabte myokardiale Ischämie stets ein Ausschlusskriterium war - nun konkret mit der Anwendung der Diastolischen Funktionsanalyse in der Akutsituation eines ACS in einer klinischen Routinesituation und an einem gemischten Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Grunderkrankungen sowie erweitertem Krankheitsspektrum. Durch die vorliegenden Studienergebnisse konnte gezeigt werden, dass sich mit der Diastolischen Funktionsanalyse und dem radialen SI-DI auch eine akute myokardiale Ischämie diagnostizieren lässt.

Bisher wurde in nur wenigen Studien der Nutzen und die Aussagekraft der unterschiedlichen regionalen Strainparameter untersucht. Welcher der aus der Deformationsanalyse hervorgehenden Parameter das größte diagnostische Potential besitzt, blieb bis dato daher noch undefiniert. In der vorliegenden klinischen Studie wurden der Peak Strain sowie der SI-DI jeweils in longitudinaler und radialer Achse bezüglich deren Signifikanzniveau für die Identifizierung ischämischer Myokardareale evaluiert.

Der longitudinale Strain wurde bislang in der kardialen Ischämiediagnostik als

Parameter zur Erfassung der systolischen Dysfunktion bei bereits verminderter Ejektionsfraktion und manifester Beeinträchtigung der globalen Herzfunktion gehandelt, denn die subendokardiale Ischämie bei KHK beeinflusst vor allem die longitudinale Mechanik (Geyer et al., 2010). Reant et al. (2008) konnten im Rahmen einer durch Stressechokardiographie induzierten akuten Ischämie zeigen, dass der longitudinale systolische Peak Strain in der Diagnose einer KHK im frühen Stadium dem radialen systolischen Peak Strain überlegen ist.

Takeuchi et al. (2007) wiesen bereits bei kleineren Infarkten mit noch erhaltener globaler kardialer Funktion Veränderungen des radialen Strain nach. Weitere Untersuchungen zeigten insbesondere bei transmuraler Ischämie signifikante Veränderungen des radialen Strain (Becker et al., 2006; Geyer et al., 2010). Diese Erkenntnisse stützen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, in welcher sich der radiale SI-DI als geeignet erwies, um eine akute Ischämie im Rahmen des Akuten Koronarsyndroms zu diagnostizieren und zu lokalisieren.

4.3 Diskussion der Methodik

4.3.1 Bildgewinnung mit 2D-Speckle Tracking und damit verbundene Limitationen

Die myokardiale Deformationsanalyse lässt sich als non-invasives, risikoarmes und in der Handhabung einfaches Diagnoseverfahren charakterisieren. Um präzise, qualitativ hochwertige und zuverlässige Ergebnisse zu erlangen, ist es jedoch erforderlich, bei der echokardiographischen Bildgewinnung einige Grundsätze zu beachten, die im Folgenden erläutert werden sollen.

Absolute Grundvoraussetzung für die akkurate myokardiale Deformationsanalyse ist eine optimale **Bildqualität** der echokardiographischen Bilder. Bilder, welche keine visuelle Beurteilung der kardialen Funktion erlauben, sind für die Diastolische Funktionsanalyse unbrauchbar (Angermann und Hayes, 2007). Da die räumliche Auflösung die Größe eines Kernels bedingt, muss die zu analysierende Myokardregion entsprechend passend zu der zu erwarteten Formveränderung und Bewegung gewählt und abgeschätzt werden: Niedrige Bildraten erfordern eine größere abzusuchende Myokardregion mit guter Auflösung; bei höheren Bildraten hingegen bedarf es einer kleineren Region (Støylen, 2010b).

Auch bei der Wahl der passenden **Bildrate** pro Sekunde ist Sorgfalt geboten: Wird diese zu niedrig gewählt, besteht die Gefahr, dass das Myokard sich bereits in so großem Maße verformt hat, dass der Unterschied zwischen zwei konsekutiven Bildern zu groß ist und somit das zu erfassende Muster von der Analysesoftware nicht mehr wiedergefunden werden kann. Wird die Bildrate hingegen zu hoch gewählt, ist der Unterschied in der Deformation unter Umständen zu klein um überhaupt als solcher erkannt zu werden. Besonders bei hohen Herzfrequenzen und Tachykardien ist daher Vorsicht geboten: Um Informationsverlust zu vermeiden, wird die Wahl einer relativ hohen Bildrate von 40 bis zu 70 Bildern pro Sekunde empfohlen; bei guter Bildqualität auch von bis zu 80 Bildern pro Sekunde (Mor-Avii et al., 2011; Støylen, 2010a). In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass hohe Bildraten Einbußen der Bildqualität im seitlichen Bereich des Schallfensters nach sich ziehen, sodass Speckle Tracking bei hohen Herzfrequenzen grundsätzlich weniger gut funktioniert (Støylen, 2011b). Ebenso wird das räumliche Auflösungsvermögen bei der Wahl einer hohen Eindringtiefe durch die abnehmende Dichte der Ultraschallscanlinien im seitlichen Bildbereich reduziert.

Auch das Phänomen des echokardiographischen Drifts oder Kernel Slippings ist bildratenabhängig: Da sich die Myokardtextur eines Kernels von Bild zu Bild durch Reflexveränderungen der sich bewegenden Muskelfasern oder intrathorakale Positionsänderungen des Herzens verändern kann, sind geringe Musterveränderungen eines Kernels möglich. Die Analysesoftware kann daher unter Umständen eine geringfügig abweichende Region irrtümlicher Weise als das zu verfolgende Kernel fehlidentifizieren, sodass das ursprüngliche Kernel nicht korrekt in seiner tatsächlichen Position wiedergefunden wird, sondern sich tatsächlich schon weiter bewegt hat, als von der Software registriert wird. Dieser Effekt ist ausgeprägter bei niedrigen Bildraten und kann durch Erhöhung der Bildrate reduziert werden (Støylen, 2011b).

Die optimale Einstellung für die echokardiographische Bildgewinnung erfordert also stets einen Kompromiss aus Bildrate, Eindringtiefe und Auflösung; lässt sich aber durch die Anpassung der Achse optimieren.

Speckle Tracking ist sehr artefaktanfällig: Stationäre Artefakte können als Speckles fehlinterpretiert werden und die Daten erheblich verfälschen. Können Kernels nicht korrekt getrackt werden, beeinflusst dies die Berechnung des Strains: In Bereichen mit

Reverberationen - Wiederholungsechos zwischen stark reflektierenden Grenzflächen - kann der Tracking-Algorithmus keine Bewegung feststellen (Støylen, 2010a).

Auch Schatten durch Lunge und Rippen sowie **Drop Outs** - Bereiche, in denen das zu verfolgende Myokard außerhalb der Bildebene liegt - beinhalten keine brauchbare Information für das Speckle Tracking. Die Analysesoftware missinterpretiert das Fehlen von registrierbarer Bewegung in diesem Bildbereich als Stillstand des entsprechenden Kernels. Die Bewegungen der benachbarten Segmente hingegen werden dann im Verhältnis dazu als Hyperkinesie über- bzw. als Akinesie unterbewertet, was zu erheblichen Verfälschungen bei der Bewertung des globalen Strains führen kann (Støylen, 2011b). Durch visuelle Kontrolle des Trackings und, falls erforderlich, manuelle Nachjustierung lassen sich diese Probleme jedoch minimieren.

Entsprechend der größeren erfassbaren Myokardmasse finden sich in der longitudinalen und der zirkumferenzialen Achse mehr Speckles (Angermann und Hayes, 2007). Dies soll eine hohe Reproduzierbarkeit und ein sicheres Tracking garantieren (Geyer et al., 2010). Im Gegensatz dazu wird die Untersuchung des radialen Strains als schwieriger und störanfälliger eingeschätzt, da sich hier physiologischer Weise weniger Speckles befinden (Mor-Avi et al., 2011; Reant et al., 2008).

Besonders Aufnahmen der Herzbasis aus der parasternalen kurzen Achse sollen durch ein Zusammenspiel aus reduziertem seitlichen Auflösungsvermögen, Drop Outs und ausgeprägter Bewegung der Herzbasis durch das Untersuchungsfenster im Vergleich zum longitudinalen Strain eine hohe Datenvariabilität und geringere Reproduzierbarkeit aufweisen (Geyer et al., 2010; Hanekom et al., 2007).

4.3.2 Methodische Einschränkungen

2D-Speckle Tracking registriert zwar jede Form myokardialer Formveränderung, anhand der aus der Strainberechnung hervorgehenden reinen Zahlenwerte ist es jedoch nicht möglich, zwischen aktiver, energiekonsumierender Bewegung in Form von muskulärer Kontraktion bzw. Relaxation und passiver Dehnung zu differenzieren: Vitales, kontraktionsfähiges Myokard und Narbengewebe können nicht direkt echokardiographisch unterschieden werden (Voigt JU, 2007). Es ist daher mit dem Speckle Tracking keine direkte myokardiale Vitalitätsdiagnostik, sondern lediglich eine Zustandsbeurteilung der kardialen Mechanik möglich. So können sich Interpretationsschwierigkeiten ergeben, wenn das untersuchte Patientengut Patienten mit

myokardialen Narbengewebe einschließt, wie es beispielsweise in der vorliegenden Studie und in der Akutdiagnostik im klinischen Alltag der Fall ist.

Im Vergleich zur konventionellen 2D-Echokardiographie, durch die lediglich eine rein visuelle Beurteilung der globalen Kinetik und lokalisierten Wandbewegungsstörungen, jedoch keine Ischämiediagnostik möglich ist, besticht die Deformationsanalyse durch die Möglichkeit der regionalen, vor allem aber der gezielten Beurteilung der diastolischen Funktion im Rahmen der Diastolischen Funktionsanalyse (Mor-Avi et al., 2011).

In der vorliegenden Studie konnte bei 4 (9,1 %) Patienten mit myokardialen Narbengewebe ein verminderter regionaler SI-DI in diesen avitalen Bereichen nachgewiesen werden. Dennoch muss diesbezüglich betont werden, dass von erniedrigten Werten nicht konklusiv auf eine myokardiale Ischämie geschlossen werden darf, sondern es sind stets, wie es generell im klinischen Alltag der Fall sein sollte, auch aktuelle Symptomatik und Anamnese der Patienten zu berücksichtigen.

Auch die Phänomene des Stunned und Hibernating Myokard sind bei der Interpretation zu berücksichtigen: Die in beiden Zuständen vorherrschende kontraktile Dysfunktion gilt nicht als Ausdruck eines Vitalitätsverlustes, sondern wird als adaptive Antwort auf eine akute Reduktion des koronaren Blutflusses interpretiert und gilt als potentiell reversibel (Dörge et al., 1998).

Stunned Myokard - die post-ischämische reversible Reduktion der kontraktilen Funktion - manifestiert sich vor allem in der Diastole (Dörge et al., 1998): Es äußert sich in einer ausbleibenden Ausdünnung der myokardialen Wand - auch als Post-Systolic Thickening bezeichnet - und zeigt sich mit einem im Vergleich zu nicht-ischämischen Bezirken reduziertem ϵ PEAK, verlängertem $T\epsilon$ und erniedrigtem SI-DI (Ishii et al. 2009b). Ein therapeutisches Eingreifen ist in diesem Zustand nur bei Einschränkung der globalen Pumpfunktion erforderlich.

Hibernating Myokard, welches mit einer signifikant verminderten Durchblutung einhergeht, erfordert hingegen eine rasche Reperfusion, da es hier zu einer Chronifizierung oder sogar zur Progression zum Infarkt kommen kann. Die Diastolische Funktionsanalyse kann jedoch weder zwischen beiden Formen differenzieren, noch lässt sich durch sie vitales von bereits infarziertem bzw. Narbengewebe differenzieren (s.o.).

Problematisch zeigt sich zudem die Beurteilung einer asynchronen Relaxation des

linken Ventrikels. **Bulging** - die paradoxe Ausdünnung der myokardialen Wand in der späten Systole mit ausbleibender oder verzögerter Ausdünnung in der Frühdiastole - ist ein typisches Bewegungsmuster des Myokards im ischämischen Zustand (Akaishi et al., 1986). Neben der myokardialen Ischämie können aber auch andere kardiale Erkrankungen wie Kardiomyopathien und arterielle Hypertonie zu irregulärer Relaxationsmechanik führen (Ishii et al., 2009a). Das Patientenkollektiv der vorliegenden Untersuchung umfasst sowohl Patienten mit unterschiedlichen kardialen Begleiterkrankungen (Arterieller Hypertonus: 77,3 %; Hypertensive Entgleisung: 9,1 %; Kardiomyopathie: 6,8 %), als auch Diabetiker (Diabetes mellitus: 27,3 %) (vgl. Tabellen 3 und 4), bei denen es ebenfalls zu einer atypischen Reaktion auf eine myokardiale Ischämie kommen kann (Cuculi et al., 2010; Hamm et al., 2011). Diese Fälle verlangen eine besonders aufmerksame und gründliche differentialdiagnostische Vorgehensweise (Ishii et al., 2009a).

Das myokardiale **Tethering** - die Mitbewegung eines passiven, in diesem Falle ischämischen Myokardareals durch angrenzendes aktives vitales Myokardgewebe - ist ein weiteres zu berücksichtigendes Phänomen in der echokardiographischen Ischämiediagnostik (Støylen, 2011a). Im Gegensatz zu globalen Strain- und Geschwindigkeitsmessungen beeinflusst Tethering die regionale Deformationsanalyse nicht, da sie direkt am zu analysierenden Segment durch Vergleich mit dessen Ausgangslänge erfolgt und nicht durch Vergleich mit angrenzenden myokardialen Segmenten (Ishii et al., 2009b; Støylen, 2011a).

4.4 Limitationen

Als methodische Limitationen dieser Studie müssen das Studiendesign als einfache, nicht-verblindete und nicht-randomisierte Kohortenstudie, sowie die kleine Größe der untersuchten Kohorte aufgeführt werden. Mit $n = 44$ war die Anzahl der Probanden relativ gering um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen. Da die Ergebnisse aber mit denen anderer Studien vergleichbar sind (vgl. 5.2), lassen sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie als repräsentativ und valide zu deuten.

Leider wurde die schnelle und gute Durchführbarkeit der Diastolischen Funktionsanalyse durch den relativ aufwändigen und aus mehreren Schritten bestehenden Auswertungsprozess und die Berechnung des SI-DI eingeschränkt. In Zukunft wäre jedoch durch die Entwicklung automatischer und schnellerer Auswertungs-Algorithmen

und entsprechender Software eine gute Anwendbarkeit auch in der Akutsituation durchaus realisierbar.

Obwohl sich die Deformationsanalyse in der Anwendung als relativ unkompliziert erwies, ergaben sich in einigen Fällen durch eine nicht akkurate Einstellung der echokardiographischen Blickwinkel und schlechte Qualität der echokardiographischen Aufnahmen aus der TTE Schwierigkeiten im Tracking der Speckles. Bei schlechter qualitativer Ableitung des EKGs ergaben sich zudem Schwierigkeiten bei der Identifizierung der T-Welle zur Bestimmung des exakten Zeitpunkts zum Ablesen des endsystolischen Strains A. Konnte das Ende der T-Welle nicht eindeutig identifiziert werden, ließ sich alternativ die Möglichkeit der visuellen Kontrolle des echokardiographisch sichtbaren Aortenklappenschlusses zu Hilfe ziehen. Die Deformationsanalyse erwies sich auch unter diesen Bedingungen als durchführbar, was mit zusätzlicher Berücksichtigung der ermittelten Interobserver-Variabilität (vgl. Tabelle 13) durchaus für die Anwendbarkeit auch durch nicht besonders erfahrene Untersucher spricht.

Die erlangten Ergebnisse stammen aus der Anwendung von nur einer bestimmten Auswertungssoftware (2D Cardiac Performance Analysis[®], TomTec Imaging Systems GmbH; s.o.), sodass die Ergebnisse mit den Resultaten anderer vergleichbarer Analysesoftware weiterer Hersteller zu vergleichen wären, um Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der Daten zu prüfen. Die zum Studienzeitpunkt kommerziell erhältlichen Analysesoftware differierten jedoch in so hohem Maße, dass Parameter, die mit unterschiedlichen Software ermittelt wurden, nicht miteinander vergleichbar waren und die erzielten Ergebnisse daher methodenbedingt nicht generalisierbar sind. In Zukunft wäre daher die Entwicklung einer standardisierten Nomenklatur und Vorgehensweise in der myokardialen Deformationsanalyse wünschenswert, um einen einheitlichen Gebrauch im klinischen Alltag zu ermöglichen (Geyer et al., 2010; Schueler et al., 2012).

5. Zusammenfassung

Das Akute Koronarsyndrom (ACS) in seinen unterschiedlichen Varianten und möglichen Folgen erfordert schnelles und effizientes Handeln. Neue, schnelle, zielgerichtete und weniger aufwendige Diagnostikmethoden zur Steigerung der therapeutischen Erfolgsquote und Vermeidung von Komplikationen sind daher von großem Interesse. Die Beurteilung der linksventrikulären diastolischen Myokardfunktion mittels 2D-Speckle Tracking bietet vielversprechende Möglichkeiten, durch die non-invasive Identifizierung ischämischer Myokardareale die Diagnostik des ACS zu verbessern.

In der vorliegenden prospektiven Kohortenstudie wurden 44 Patienten mit ACS hinsichtlich der Fragestellung untersucht, ob sich mittels Deformationsanalyse durch 2D-Speckle Tracking die der myokardialen Ischämie zugrunde liegende Gefäßokklusion identifizieren lässt und welcher aus dieser Methode hergeleitete Parameter das größte diagnostische Potential besitzt.

Noch bevor sich eine systolische Dysfunktion, EKG-Veränderungen oder ein Anstieg laborchemischer kardialer Marker feststellen lassen, tritt im zeitlichen Ablauf der ischämischen Kaskade die mit einer verlängerten linksventrikulären Relaxationszeit einhergehende diastolische Funktionsstörung auf. Diese gilt daher als frühes, hochsensitives und langanhaltendes Zeichen einer akuten myokardialen Ischämie. In der vorliegenden klinischen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass der Strain-Imaging Diastolic Index (SI-DI (%)) = $(A - B) / A \times 100$ zur Erfassung und Quantifizierung der in diesem Kontext ablaufenden Prozesse in der frühen Diastole dienen kann, denn in ischämischen Myokardarealen war ein signifikant verminderter regionaler SI-DI nachweisbar.

Dazu erfolgte bei Patienten, die sich aufgrund von Akutem Thoraxschmerz einer geplanten leitlinienkonformen Koronarangiographie unterzogen, unmittelbar vor der Durchführung der standardisierten diagnostischen Herzkatheteruntersuchung eine zweidimensionale transthorakale echokardiographische Untersuchung, deren Bilder mit einer speziellen Auswertungssoftware für 2D-Speckle Tracking (2D Cardiac Performance Analysis[®], TomTec Imaging Systems GmbH) überarbeitet und analysiert wurden. Durch Vergleich mit katheterangiographischen Befunden konnte bewiesen werden, dass auch mittels Deformationsanalyse eine detaillierte regionale

Funktionsanalyse des Myokards und eine eindeutige Lokalisierung der regionalen myokardialen Ischämie möglich ist.

Die in der Deformationsanalyse ermittelten Parameter Peak Strain (ϵ PEAK) und SI-DI wurden bezüglich ihrer prädiktiven Aussagekraft für eine myokardiale Ischämie bewertet und miteinander verglichen. Der radiale und longitudinale ϵ PEAK zeigten diesbezüglich mit einem $p = 0,21$ bzw. $p = 0,15$ im Vergleich zu nicht-ischämischen Myokardsegmenten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Der radiale SI-DI hingegen erwies sich mit einem $p = <0,0001$ als sensitiver Vorhersagewert für die akute myokardiale Ischämie (Sensitivität 92,9 %; Spezifität 85,7 %; PPV 92,3 %; NPV 86,7 %) und zeigte sich dem longitudinalen SI-DI ($p = 0,15$) hochsignifikant überlegen.

Die linksventrikuläre myokardiale Deformationsanalyse mit 2D-Speckle Tracking ermöglicht auf schnelle und non-invasive Weise die Diagnose einer im Rahmen des Akuten Koronarsyndroms auftretenden akuten myokardialen Ischämie. In diesem Kontext zeigt die Diastolische Funktionsanalyse mit radialem SI-DI eine deutliche Überlegenheit in der Diagnostik interventionsbedürftiger Befunde gegenüber dem longitudinalen SI-DI und dem Peak Strain.

6. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tab. 1:	Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme	18
Tab. 2:	Zuteilung der Myokardsegmente 1 -17 gemäß AHA-Klassifikation zu den Perfusionsterritorien der drei großen Koronararterien	24
Tab. 3:	Klinische Charakteristika und demographische Daten des Patientenkollektivs	30
Tab. 4:	Daten und Ergebnisse der diagnostischen Koronarangiographie	33
Tab. 5:	Daten und Ergebnisse der interventionellen Koronarangiographie mit Stentimplantation	35
Tab. 6:	Ergebnisse und Daten der echokardiographischen Untersuchung	36
Tab. 7:	Ergebnisse der echokardiographischen 2D-Doppleruntersuchung zur diastolischen Funktionsbeurteilung	37
Tab. 8:	Ergebnisse der Peak Strain Analyse	38
Tab. 9:	Ergebnisse des SI-DI	40
Tab. 10:	Statistische Merkmale des radialen SI-DI	42
Tab. 11:	Ergebnisse des radialen Strain-Imaging Diastolic Index in ischämischen und nicht-ischämischen Segmenten	42
Tab. 12:	Vergleich des radialen Strain-Imaging Diastolic Index mit Befunden der konventionellen 2D-Echokardiographie	43
Tab. 13:	Reproduzierbarkeit der durch die Deformationsanalyse ermittelten Parameter	44
Abb. 1:	Die ischämische Kaskade	12
Abb. 2:	Die Hauptbewegungsachsen der kardialen Mechanik	14
Abb. 3:	Darstellung der aus der Strain-Imaging Analyse abgeleiteten Parameter	16
Abb. 4:	Flowchart zum Studienprotokoll	19
Abb. 5:	Beispielscreenshot der pseudonymisierten Electronic Case Report Files	21
Abb. 6:	17-Segment-Modell des linksventrikulären Myokards nach den Empfehlungen der American Heart Association von 2002	23
Abb. 7:	Darstellung der koronaren Perfusionsterritorien als Bull's Eye Plot im 17-Segmente-Modell	24

Abb. 8:	Ursache der Symptomatik im untersuchten Patientenkollektiv	29
Abb. 9:	Anteil der Studienteilnehmer mit und ohne erfolgte interventionelle Koronarangiographie	34
Abb. 10:	Ergebnisse der Peak Strain Messungen radial sowie longitudinal in ischämischen Myokardsegmenten (at risk) in Gegenüberstellung zu nicht-ischämischen Segmenten (remote)	39
Abb. 11:	Ergebnisse der Messungen des SI-DI radial und longitudinal in ischämischen Myokardsegmenten (at risk) in Gegenüberstellung zu nicht-ischämischen Segmenten (remote)	41

7. Literaturverzeichnis

Abraham TP, Belohlavek M, Thomson HL, Pislaru C, Khandheria B, Seward JB. Time to onset of regional relaxation: Feasibility, variability and utility of a novel index of regional myocardial function by strain rate imaging. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1531-1537

Achenbach S, Hamm CW, 2012: Pocket-Leitlinie: Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS). URL: <http://leitlinien.dgk.org/2012/pocket-leitlinie-akutes-koronarsyndrom-ohne-st-hebung-nste-acs> (Zugriffsdatum: 28.09.2012)

Akaishi M, Weintraub WS, Schneider RM, Klein LW, Agarwal JB, Helfant RH. Analysis of systolic bulging. Mechanical characteristics of acutely ischemic myocardium in the conscious dog. *Circ Res* 1986; 58: 209-217

Angermann CE, Hayes T. Echokardiographische Gewebecharakterisierung. In: Flachskampf FA, HRSG. Praxis der Echokardiographie: Das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik. Stuttgart – New York: Thieme, 2007: 163-169

Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; 51 Suppl 4: 5-40

Bansal M, Cho GY, Chan J, Leano R, Haluska BA, Marwick TH. Feasibility and accuracy of different techniques of two-dimensional speckle based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 1318-1325

Becker M, Hoffmann R, Kuhl HP, Grawe H, Katoh M, Kramann R, Bucker A, Hanrath P, Heussen N. Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmural extent in chronic myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 2560-2566

Becker M, Lenzen A, Ocklenburg C, Stempel K, Kuhl H, Neizel M, Katoh M, Kramann R, Wildberger J, Kelm M, Hoffmann R. Myocardial deformation imaging based on ultrasonic pixel tracking to identify reversible myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1473-1481

Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522–523

Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs A K, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105: 539-542

Cuculi F, Zuber M, Erne P. Quantification by Speckle Tracking at Rest and During Stress. *European Cardiology* 2010; 6: 16-20

Detry JMR. The pathophysiology of myocardial ischaemia. *E Heart J* 1996; 17: 48-52

Dörge H, Schulz R, Heusch G. Pathophysiologie von Hibernation, Stunning und Ischemic Preconditioning. *Der Internist* 1998; 39: 676-683

Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Smiseth OA, Edvardsen T, Skulstad H. Strain echocardiography predicts acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 501-508

Flachskampf FA. Linker Ventrikel und Kardiomyopathien. In: Flachskampf FA, HRSG. Kursbuch Echokardiographie: Unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Stuttgart – New York: Thieme, 2006: 78-81

Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333: 109

Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The global registry of acute coronary events, 1999 to 2009-GRACE. *E Heart J* 2010; 96: 1095-1101

Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, MD, Nesser HJ, Khandheria B, Narula J, Sengupta PP. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 351-369

Hamm CW. Kommentar zu den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS). *Der Kardiologe* 2009; 03: 81-100

Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, Terres W, Voelker W. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clin Res Cardiol* 2008; 97: 475–512

Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *E Heart J* 2011; 32: 2999-3054

Hammerstingl C, Schwegendiek M, Momcilovic D, Schueler R, Sinning JM, Schrickel JW, Mittmann-Braun E, Nickenig G, Lickfett L. Left Atrial Deformation Imaging with Ultrasound Based Two-Dimensional Speckle-Tracking Predicts the Rate of Recurrence of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation After Successful Ablation Procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23: 247-255

Hanekom L, Cho GY, Leano R, Jeffriess L, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation. *Eur Heart J* 2007; 28: 1765–1772

Hauser AM, Vellappillil G, Ramos RG, Gordon S, Timmis GC. Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary artery occlusion in human beings: Echocardiographic observations during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 193-197

Hescheler J. Motorisches System. In: Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J, HRSG. *Physiologie*. München: Elsevier 2005: 221-224

Ishii K, Imai M, Suyama T, Maenaka M, Nagai T, Kawanami M, Seino Y. Exercise-induced post-ischemic left ventricular delayed relaxation or diastolic stunning: Is it a reliable marker in detecting coronary artery disease? *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 698-705

Ishii K, Suyama T, Imai M, Maenaka M, Yamanaka A, Makino Y, Seino Y, Shimada K, Yoshikawa J. Abnormal regional left ventricular systolic and diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1589-1597

Kuschinsky W. Herz-Kreislauf-Funktion. In: Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J, HRSG. *Physiologie*. München: Elsevier 2005: 425-459

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology Members. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-1463

Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain - a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1021-1029

Lichtlen PR. The concept of total ischaemic burden: Clinical significance. Eur Heart J 1996; 17 Suppl G: 38-47

Mereles D, 2004: Echobasics. Echokardiographie 5 Minuten vor dem Start: Diastolische LV-Funktion. URL: <http://www.echobasics.de/diastole.html> (Zugriffsdatum: 13.08.2012)

Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz BS, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2011; 24: 277-313

Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2009; 22: 107-133

Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. Am J Cardiol 1987; 57: 20C-30C

Neumann FJ, Cremer J, Falk V, Reifart N, Silber S, Thielmann M. Kommentar zu den gemeinsamen „Guidelines on myocardial revascularization“ der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Der Kardiologe 2012; 6: 94-104

Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 8-18

Nixdorff U. Vitalitätsdiagnostik. In: Flachskampf FA, HRSG. Praxis der Echokardiographie: Das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik. Stuttgart – New York: Thieme, 2007: 234-237

Petrides PE, Fürst DO, Gautel M. Muskelgewebe. In: Löffler G, Petrides PE, HRSG. Biochemie und Pathobiochemie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2003: 1039-1045

Reant P, Labrousse L, Lafitte S, Bordachar P, Pillois X, Tariosse L, Bonoron-Adele S, Padois P, Deville C, Roudaut R, Dos Santos P. Experimental Validation of Circumferential, Longitudinal, and Radial 2-Dimensional Strain During Dobutamine Stress Echocardiography in Ischemic Conditions. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 149-157

Schueler R, Sinning JM, Momcilovic D, Weber M, Ghanem A, Werner N, Nickenig G, Grube E, Hammerstingl C. Three-Dimensional Speckle-Tracking Analysis of Left Ventricular Function after Transcatheter Aortic Valve Implantation. J Am Soc Echocardiogr 2012; 25: 827-834

Silber S, Borggrefe M, Hasenfuß G, Falk V, Kastrati A, Weis M, Hamm CW. Kommentare zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI). Der Kardiologe 2010; 4: 84-92

Silbernagl S, Despopoulos A. Herz und Kreislauf. In: Silbernagl S, Despopoulos A, HRSG. Taschenatlas der Physiologie. Stuttgart – New York: Thieme, 2003: 210-213

Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Adnan Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, Hof AV, Widimsky P, Zahger D: ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). URL: http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines_AMI_STEMI (Zugriffsdatum: 28.09.2012)

Støylen A, 2010a: Basic ultrasound, echocardiography and doppler for clinicians. URL: <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/Ultrasound/index.html> (Zugriffsdatum: 06.07.2012)

Støylen A, 2010b: Mathematics of strain and strain rate. URL: <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/mathematics/index.html> (Zugriffsdatum: 06.07.2012)

Støylen A, 2011a: Strain rate imaging. Cardiac deformation imaging by ultrasound / echocardiography: Tissue Doppler and Speckle tracking. URL: <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/> (Zugriffsdatum: 06.07.2012)

Støylen A, 2011b: Measurements of strain and strain rate by ultrasound. URL: <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/measurements.html> (Zugriffsdatum: 06.07.2012)

Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr, Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: The CRUSADE (can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score. *Circulation* 2009; 119: 1873-1882

Takeuchi M, Nishikage T, Nakai H, Kokumai M, Otani S, Lang RM. The assessment of left ventricular twist in anterior wall myocardial infarction using two-dimensional speckle tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 36-44

Termeer MA, Olivan Bescós J, Breeuwer M, Vilanova A, Gerritsen FA, Gröller ME, Nagel E. Patient-specific coronary artery supply J *Cardiovasc Magn Reson* 2009; 11 Suppl 1: P 103territory AHA diagrams

Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-2538

Underwood SR, Bax JJ, vom Dahl J, Henein MY, Knuuti J, van Rossum AC, Schwarz ER, Vanoverschelde JL, van der Wall EE, Wijns W. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 815–836

Voigt JU. Gewebedoppler und regionale Funktionsanalyse. In: Flachskampf FA, HRSG. Praxis der Echokardiographie: Das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik. Stuttgart – New York: Thieme, 2007: 57-89

Van Buuren F. 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. Eine Datenerhebung mit Unterstützung der Kommission für Klinische Kardiologie und der Arbeitsgruppen Interventionelle Kardiologie und Angiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung über das Jahr 2008. Der Kardiologe 2010; 4: 502-508

Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox G, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PB, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. E Heart J 2008; 29: 2909-2945

Wijns W, Kolh P, Danchin N, di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Uva MS, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization: The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-thoracic surgery (EACTS). E Heart J 2010; 31: 2501-2555

Wijns W, Serruys PW, Slager CJ, Grimm J, Krayenbuehl HP, Hugenholtz PG, Hess OM. Effect of coronary occlusion during percutaneous transluminal angioplasty in humans on left ventricular chamber stiffness and regional diastolic pressure-radius relations. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 455-463

Zhang Q, Fang F, Liang YJ, Xie JM, Wen YY, Yip G WK, Lam YY, Chan JYS, Fung JWH, Yu CM. A novel multi-layer approach of measuring myocardial strain and torsion by 2D speckle tracking imaging in normal subjects and patients with heart diseases. Int J Cardiol 2011; 147: 32-37

8. Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Priv. Doz. Dr. med. Christoph Hammerstingl danke ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, die abschließende Begutachtung sowie für die Betreuung, hilfreiche Anregungen und die Bereitstellung von zahlreichen Materialien, Gerätschaften und Räumlichkeiten, die der Erstellung der vorliegenden Dissertationsschrift dienten.

Für die Übernahme des Zweitgutachtens gilt es, Herrn Prof. Dr. med. Johannes Breuer zu danken.

Für die Kooperation sowie die Möglichkeit der Arbeit an der Klinik geht zudem ein Dankeschön an Herrn Professor Dr. med. Georg Nickenig und alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Medizinischen Klinik und Poliklinik II – Innere Medizin (Kardiologie, Angiologie und Pneumologie) des Universitätsklinikums Bonn.

Ein besonders großer Dank geht an Dr. med. Diana Momcilovic. Nur durch ihre Anregungen, Diskussionsbereitschaft, Motivation und nicht zu Guter Letzt tatkräftige Anleitung und Unterstützung bei der Durchführung der echokardiographischen Untersuchungen, Auswertung der Datensätze und methodische Unterstützung über den gesamten Zeitraum war das Erstellen dieser Arbeit überhaupt erst möglich.

Zudem sollten an dieser Stelle auch alle Studienteilnehmer, die sich bereit erklärten, an der vorliegenden Studie teilzunehmen, erwähnt werden.

Abschließend gilt ein besonderes Dankeschön auch meinen geliebten Eltern, die mir während meines gesamten Studiums bis zum Abschluss dieser Dissertationsschrift stets und uneingeschränkt mit Rat und Tat zur Seite standen und für deren Unterstützung ich für immer unendlich dankbar bin.